

**М.Р. Конорев, И.И. Крапивко, Д.А. Рождественский**

**КУРС ЛЕКЦИЙ**  
**ПО ФАРМАКОЛОГИИ**  
**В ДВУХ ТОМАХ**

**Витебск 2019**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**УО «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**КАФЕДРА ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ  
С КУРСОМ ФАКУЛЬТЕТА ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И  
ПЕРЕПОДГОТОВКИ КАДРОВ**

**М.Р. Конорев, И.И. Крапивко, Д.А. Рождественский**

# **КУРС ЛЕКЦИЙ**

**ПО ФАРМАКОЛОГИИ**

**ДЛЯ СТУДЕНТОВ 3 и 4 КУРСОВ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА**

**В ДВУХ ТОМАХ**

**ТОМ I**

Рекомендовано Учебно-методическим объединением по высшему  
медицинскому, фармацевтическому образованию в качестве пособия для  
студентов учреждений высшего образования, обучающихся по  
специальности 1 – 79 01 08 «Фармация»

**Витебск 2019**

УДК 615: 371.3(07)  
ББК 52.81я73  
К64

Рецензенты:

Кафедра фармакологии Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет» (заведующий кафедрой - Бизунок Н.А., доктор медицинских наук, профессор)

Козловский В.И., заведующий кафедрой фармакологии имени профессора М.В. Кораблёва, доктор биологических наук, доцент, Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

**Конорев М.Р.**

**К64 Курс лекций по фармакологии в 2-х томах: Том I;** Пособие / М.Р. Конорев, И.И. Крапивко, Д.А. Рождественский. – Витебск: ВГМУ, 2019. – 180 с.

ISBN 978-985-466-938-0

Пособие соответствует типовой программе по фармакологии для студентов фармацевтического факультета и предназначено для студентов 3 и 4 курса фармацевтического факультета, факультета подготовки иностранных граждан, а также может быть полезным для студентов других факультетов и старших курсов, и может быть использовано в практической деятельности магистрантов, аспирантов, преподавателей медицинских вузов.

**УДК 615:371.3(07)**  
**ББК 52.81я73**

ISBN 978-985-466-938-0

© Конорев М.Р., Крапивко И.И.,  
Рождественский Д.А., 2019  
© УО «Витебский государственный  
медицинский университет», 2019

# СОДЕРЖАНИЕ

## Том I

Введение .....	8
Определение фармакологии и ее место среди других медико-биологических наук. Цели и задачи фармакологии .....	8
Природа лекарств .....	9
Источники получения лекарственных средств. Пути изыскания новых лекарственных средств .....	10
Этапы внедрения новых лекарственных средств в медицинскую практику.....	11
Номенклатура лекарств. Понятие о международных непатентованных и фирменных (торговых) наименованиях лекарств..	12
Основные понятия лекарствоведения (понятие о лекарственном средстве, фармакологическом средстве, лекарственной форме) .....	13
Основы фармакокинетики .....	16
Пути и способы введения лекарственных средств в организм. Их классификация, общая и сравнительная характеристика. Факторы, обуславливающие выбор пути введения. Основные механизмы проникновения лекарственных веществ через биологические мембраны: фильтрация, диффузия, транспорт с участием переносчиков, эндо- и экзоцитоз. Факторы, влияющие на процессы абсорбции лекарственных веществ. Понятие о биодоступности.....	16
Транспорт и распределение лекарств в организме. Связывание лекарственных веществ белками плазмы крови. Транспорт через гистогематические барьеры. Депонирование лекарств в тканях. Объем распределения .....	27
Биотрансформация лекарственных веществ в организме. Несинтетические и синтетические реакции метаболизма лекарств. Роль микросомальных ферментов печени. Эффект первого прохождения. Внепеченочный метаболизм лекарственных веществ. Понятие о «пролекарствах». Индивидуальные различия в скорости инактивации лекарств и причины их обуславливающие .....	30
Пути выведения лекарств из организма. Механизмы почечной экскреции и факторы, влияющие на выделение веществ с мочой. Циркуляция лекарственных веществ в организме .....	34
Элиминирование лекарств. Клиренс как интегральный показатель элиминирования. Понятие о периоде полувыведения .....	35
Основы фармакодинамики .....	38
Понятие о фармакологическом эффекте. Механизм возникновения первичных фармакологических эффектов. Природа рецепторов. Понятие об агонистах, антагонистах и парциальных агонистах. Возможные механизмы развития конечных (вторичных) фармакологических эффектов .....	38

Соотношение между концентрацией лекарственного вещества и фармакологическим эффектом. Широта терапевтического действия. Терапевтический индекс. Понятие о терапевтическом коридоре.....	45
Зависимость действия лекарственных веществ от их структуры, физико-химических свойств, лекарственной формы и путей введения. Проблема биоэквивалентности лекарств .....	47
Взаимодействие лекарственных веществ. Синергизм. Антагонизм. Лекарственная несовместимость .....	48
Действие лекарств при их повторном введении. Материальная и функциональная кумуляция, привыкание, тахифилаксия. Психическая и физическая лекарственная зависимость .....	50
Значение индивидуальных особенностей организма для действия лекарственных веществ. Половые и возрастные различия в действии лекарств и причины их обуславливающие. Дозирование лекарств в зависимости от возраста. Применение лекарств у женщин во время беременности и лактации. Влияние генетических и патологических состояний организма на проявление фармакологического эффекта ....	51
Нежелательное действие лекарственных веществ. Побочные реакции аллергической и неаллергической природы. Синдром отмены. Токсическое действие лекарств. Эмбриотоксичность. Тератогенность. Мутагенность. Канцерогенность .....	54
Лекарственные средства, влияющие на периферическую нервную систему .....	59
Структурно-функциональные особенности вегетативной и соматической иннервации. Симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы. Понятие о метасимпатической иннервации .....	59
Холинергическая и адренергическая передача: структура синапсов, синтез и высвобождение медиаторов. Эффекты возбуждения симпатических и парасимпатических нервов. Принципы фармакологической коррекции нейромедиаторных процессов .....	60
Холинергические средства .....	64
М-холиномиметические средства .....	64
М,Н-холиномиметические средства .....	67
Н-холиномиметические средства .....	74
М-холиноблокирующие средства .....	77
Ганглиоблокирующие средства .....	81
Средства, блокирующие нервно-мышечную передачу (курареподобные средства, миорелаксанты) .....	83
Адренергические средства .....	87
Адренопозитивные средства (адреномиметики) .....	88
Адренонегативные средства .....	96
Лекарственные средства, влияющие на афферентную иннервацию .....	103
Местные анестетики (местноанестезирующие средства) .....	103
Вяжущие средства .....	108

Обволакивающие средства .....	109
Адсорбирующие средства .....	110
Раздражающие средства .....	111
Лекарственные средства, действующие на центральную нервную систему .....	113
Средства для наркоза (общие анестетики) .....	113
Противопаркинсонические средства .....	123
Противоэпилептические средства .....	129
Средства, применяемые при повышенном тоне скелетных мышц ...	136
Опиоидные анальгетики .....	139
Антипсихотические средства (нейролептики) .....	149
Нормотимические средства .....	155
Антидепрессанты .....	156
Анксиолитические средства .....	163
Снотворные средства .....	169
Психостимуляторы .....	172
Ноотропные средства .....	175
Аналептические средства .....	177
Список литературы .....	179

*...вот вышел сеятель сеять; и когда он сеял, иное упало при дороге, и налетели птицы и поклевали то; иное упало на места каменистые, где не много было земли, и скоро взошло, потому что земля была неглубока. Когда же взошло солнце, увяло, и, как не имело корня, засохло; иное упало в терние, и выросло терние и заглушило его; иное упало на добрую землю и принесло плод: одно во сто крат, а другое в шестьдесят, иное же в тридцать...*

Притча о сеятеле.

От Матфея святое благовествование: 13,3-8

Изучение фармакологии – один из важных моментов в становлении будущего врача и провизора. Подобно тому, как анатомия является азбукой строения тела человека, так и фармакология – является азбукой его врачевания. В работе провизора, вне зависимости от его специализации, знания фармакологии всегда востребованы и составляют ее существенную часть: для работника первого стола – это основной инструмент, которым он оперирует отпуская пациенту лекарственное средство, информируя его о важных особенностях применения лекарственного средства для успешного лечения болезни; для провизора-рецептара и провизора-технолога знание фармакологии определяет тактику изготовления лекарственного средства таким образом, чтобы раскрыть все его наилучшие свойства и, по возможности, уменьшить нежелательное воздействие на организм человека, для провизора-аналитика фармакология представляет сведения относительно взаимосвязи структуры лекарственного средства и его функции, незаменимых при поиске, разработке и изучении новых лекарственных средств, знания же фармакологии провизору-организатору позволят оптимальным образом спланировать политику лекарственного обеспечения для небольшой клиники и большого города.

К сожалению, студенты фармацевтического факультета впервые столкнувшись с тем объемом знаний, который предстоит им освоить в процессе изучения фармакологии не всегда могут быстро изучить его, выделить в том обширном потоке информации основные, опорные сведения, которые позволят в дальнейшем им свободно ориентироваться в предмете.

Знание фармакологии в первую очередь базируется на знании биохимических реакций, физиологии и патофизиологии измененных болезнью функций организма человека, которые реализуются на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях для понимания которого студент должен оперировать сведениями из области гистологии и анатомии.

Изучение всех перечисленных предметов идет независимо и фармакологии приходится стать первой дисциплиной в жизни студента фармацевтического факультета, которая требует от него не просто знаний, а синтеза этих знаний в единую логически непротиворечивую систему. Еще более непосильной для них становится попытка выделить для себя те опорные моменты, которые позволяют отдифференцировать характерные черты одного лекарственного средства от другого.

В настоящем пособии, которое создано авторами на базе курса лекций, читаемых на фармацевтическом факультете УО «Витебский государственный медицинский университет» представлена в сжатом виде информация по основным группам лекарственных средств. Первая часть пособия включает краткий обзор общих сведений по фармакокинетике и фармакодинамике, классификации лекарственных средств, их разработке и изучению. Вторая часть пособия посвящена частной фармакологии. Каждый раздел при этом включает краткое описание общих подходов к фармакологической регуляции функции организма, подробную фармакологическую характеристику лекарственного средства прототипа и отличительные черты прочих лекарственных средств, относящихся к данной группе.

Авторы выражают надежду, что представленное пособие станет полезным не только для студентов фармацевтического факультета, которым облегчит процесс изучения дисциплины в рамках программного курса лекарственных средств, но и студентам смежных факультетов. При этом, авторы считают своим долгом особо отметить, что данное пособие содержит сведения о применении лекарственных средств исключительно как одним из способов изменения и управления функциями организма человека и не может рассматриваться как руководство по лечению тех или иных заболеваний. Основой проведения фармакотерапии являются в первую очередь сведения, которые содержатся в тексте инструкций по медицинскому применению лекарственных средств, утвержденных министерством здравоохранения Республики Беларусь, а также официально утвержденных протоколов лечения, стандартов терапии и руководств по лечению той или иной патологии.

Авторы будут признательны всем читателям за критические замечания, предложения и комментарии по улучшению пособия, которые мы обязательно примем к сведению при последующих изданиях пособия.

М.Р. Конорев [mkonorev@yandex.ru](mailto:mkonorev@yandex.ru)  
И.И. Крапивко [krapivko\\_ii@mail.ru](mailto:krapivko_ii@mail.ru)  
Д.А. Рождественский [drozdes@tut.by](mailto:drozdes@tut.by)



## ВВЕДЕНИЕ

*Определение фармакологии и ее место среди других медико-биологических наук. Цели и задачи фармакологии.*

Фармакологию можно определить как науку о взаимодействии лекарственных веществ с живыми организмами (греч. *pharmakon* – лекарство, *logos* – учение).

В широком смысле она включает все аспекты такого взаимодействия, но с учетом прикладного характера фармакологии, наиболее важными являются те из них, что имеют отношение к эффективному и безопасному использованию лекарств для медицинских целей.

Двумя основными составляющими частями фармакологии являются фармакодинамика и фармакокинетика. Фармакодинамика характеризует совокупность эффектов лекарственных средств (желательных и нежелательных) и механизмы их развития. Фармакокинетика описывает всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарственных веществ из организма.

Основной задачей фармакологии является изыскание новых высокоэффективных и безопасных лекарств, изучение их механизма действия и влияния на организм на молекулярном, клеточном, тканевом и системном уровнях, исследование побочных и токсических реакций, особенностей фармакокинетики и установление на основе полученных результатов показаний и противопоказаний к назначению лекарств и разработка их рационального дозирования.

Фармакологию разделяют на экспериментальную фармакологию, клиническую фармакологию и токсикологию.

Экспериментальная фармакология – изучает действие лекарств в эксперименте.

Клиническая фармакология – изучает действие лекарств на организм больного.

Токсикология – изучает нежелательное (токсическое) действие на организм различных химических веществ, в том числе и лекарств.

Фармакология является лишь одной из частей лекарствоведения, т.е. науки о лекарствах вообще, включающей также фармацию.

Фармакология тесно связана с другими науками. Успехи в изыскании новых лекарств базируются, прежде всего, на достижениях в области химии и биотехнологий (большинство новых лекарств являются продуктами химического синтеза или получены с помощью генноинженерных методов), биохимии, физиологии и патофизиологии (фармакология использует физиологические и биохимические концепции, а также методы исследования), а сама фармакология, в свою очередь, является основой для фармакотерапии (т.е. лечения с помощью лекарств).

Фармакология имеет также большое общебиологическое значение. Раскрытие механизмов действия лекарственных веществ способствует

расширению наших представлений о химической сущности процессов, происходящих в клетках, механизмах регуляции функций в живых организмах.

А как учебная дисциплина, преподаваемая на 3 и 4 курсах фармацевтического факультета медицинских высших учебных заведений, фармакология способствует формированию у студентов представления об основных подходах к управлению процессами жизнедеятельности человека с использованием лекарственных средств и рассматривается в качестве базовой медико – биологической дисциплины в системе фармацевтического образования.

### *Природа лекарств*

1. Структура. Лекарственные вещества представлены в основном различными классами органических соединений. Большинство из них являются слабыми кислотами или основаниями.

2. Размеры молекул. Молекулярные размеры лекарств колеблются от очень малых (ион лития, мол. масса 7 дальтон) до очень больших (альтеплаза /t-РА/ – белок с мол. массой 59050 дальтон). Однако большинство лекарств имеют молекулярную массу от 100 до 1000 Да.

Нижний уровень этого диапазона по-видимому определяется требованиями избирательности действия. Чтобы хорошо соответствовать только одному типу субстрата-мишени, молекула лекарства должна быть уникальной, что может быть достигнуто лишь при некотором минимально необходимом наборе, входящих в молекулу, компонентов.

Верхняя граница молекулярной массы определяется главным образом необходимостью перемещения лекарства в организме. Лекарства, размеры молекул которых значительно превышают по молекулярной массе 1000, не смогут легко диффундировать в организме и их использование в качестве лекарств будет затруднено.

3. Реакционная способность лекарств. Наиболее распространенными типами связей, устанавливаемых между молекулами лекарств и биологическими субстратами в организме, являются относительно слабые электростатические, ионные, водородные связи, а не прочные ковалентные. Это является одной из причин обратимости действия лекарств.

4. Форма молекул лекарства. Форма молекул лекарственного вещества должна быть такой, которая позволит ему связаться с биологическим субстратом в организме. Оптимально, когда форма молекул полностью комплементарна форме рецептора и подходит к нему как ключ к замку. Это обеспечивает субстратную специфичность лекарственных веществ и лежит в основе избирательности действия лекарств. Следует иметь в виду, однако, что, будучи органическими соединениями, молекулы лекарственных веществ могут иметь центры ассиметрии и существовать в виде пар соответствующих стереоизомеров. Большинство из таких лекарств в настоящее время выпускаются в виде рацемических смесей. При этом возможны следующие ситуации:

- оба изомера проявляют приблизительно одинаковую фармакологическую активность, как например хинин и его правовращающий изомер хинидин. И тот и другой обладают противомаларийными и противоаритмическими свойствами, но хинидин лучше переносится
- только один из изомеров является фармакологически активным, а другой фармакологически нейтрален, как например пропранолол, l-изомер, которого является активным  $\beta$ -блокатором, а d-изомер не способен блокировать адренорецепторы
- каждый из изомеров обладает уникальным фармакологическим действием. Например, l-изомер соталола блокирует  $\beta$ -адренорецепторы, а d-изомер блокирует калиевые каналы, не оказывая заметного влияния на  $\beta$ -рецепторы
- один из изомеров оказывает терапевтическое действие, а другой – токсическое, как в случае талидомида, R-талидомид является снотворным, а S-талидомид вызывает фокомелию (тератогенный эффект).

5. Липофильность. Большинство лекарств являются липофильными веществами, что обеспечивает их абсорбцию и доставку к органам и тканям-мишеням. Для того чтобы оказать фармакологическое действие лекарственное вещество из мест введения должно переместиться к органам и тканям-мишеням. Основным препятствием на пути такого переноса являются биологические мембраны, состоящие, как известно, из липидов. Их лучше преодолевают более растворимые в липидах вещества.

*Источники получения лекарственных средств. Пути изыскания новых лекарственных средств*

**Источниками получения лекарств могут быть:**

1. Продукты химического синтеза
2. Растительное сырье
3. Ткани животных
4. Продукты жизнедеятельности микроорганизмов
5. Минеральное сырье

1.Продукты химического синтеза.

Большинство лекарств являются продуктами химического синтеза. При этом они могли быть получены путем:

- скриннинга (просеивания, т.е.поиска определенного вида фармакологической активности среди химических веществ, синтезированных химиками с различными целями). Так были получены, например, сульфаниламиды. Немецкий ученый Домагк, работая на химическом концерне «IG–FI», исследовал антимикробное действие веществ, синтезированных как возможные красители для тканей, в том числе и сульфаниламидсодержащих азосоединений, в результате чего были обнаружены их противомикробные свойства.

- воспроизведения биогенных веществ (например, адреналин, норадреналин, дофамин) и созданием антиметаболитов (например, противоопухолевое средство метотрексат является антиметаболитом фолиевой кислоты)
- модификации молекул соединений с уже известной фармакологической активностью (например, получение синтетических глюкокортикоидов: преднизолона, дексаметазона; полусинтетических и синтетических антибиотиков).
- синтеза активных метаболитов лекарственных веществ (такой известный анальгетик-антипиретик как парацетамол является активным метаболитом ранее применявшегося с аналогичными целями лекарственного средства фенаcetина, анксиолитическое средство оксазепам – это метаболит анксиолитика диазепама).

2. Растительное сырье. Используется достаточно часто. Из него получены такие известные лекарственные вещества как опиоидный анальгетик морфин, противокашлевое средство кодеин, М-холиноблокатор атропин, сердечные гликозиды.

3. Ткани животных. Из тканей животных получают гормональные средства, например, инсулин, адреналин, эстрогены (эстрон, эстрадиол), андрогены (тестостерон), некоторые иммуномодуляторы, такие как тималин, тактивин

4. Продукты жизнедеятельности микробов. Большинство антибиотиков, которые применяются в настоящее время, получены из культуральной жидкости грибов.

5. Из минерального сырья получают ихтиол а также, например, вазелин, используемый в качестве мазевой основы. Минеральными соединениями являются магния сульфат, серебра нитрат, ртути дихлорид.

### *Этапы внедрения новых лекарственных средств в медицинскую практику*

Создание и внедрение новых лекарственных средств в медицинскую практику обычно предполагает 2 этапа:

#### **I этап – доклинических испытаний.**

Включает получение активной субстанции и выявление в экспериментах на животных фармакологической активности, определение параметров острой и хронической токсичности, тератогенного действия (ненаследуемых дефектов в потомстве), мутагенного действия (наследуемых дефектов в потомстве) и канцерогенного действия (опухолевой трансформации клеток).

#### **II этап – клинических испытаний.**

Включает 3 фазы:

Фаза I. В ходе проведения этой фазы клинических исследований прежде всего должен быть получен ответ на вопрос: является ли предлагаемое вещество безопасным? Исследование проводят на небольшом (20 – 30 человек) контингенте здоровых добровольцев.

Фаза II. Призвана дать ответ на вопрос: оказывает ли исследуемое вещество заявляемое действие при испытаниях его на больных? Исследование проводят на ограниченном числе пациентов (100 – 300 больных).

Фаза III. Должна дать ответ на вопрос: является ли вещество эффективным? Исследования выполняют на большом количестве больных (1000 – 5000 человек). Оценивают эффективность в сравнении с уже используемыми с аналогичными целями лекарственными средствами.

После завершения III фазы клинических испытаний материалы передаются на экспертизу в РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

После проведения экспертизы доклинических и трех фаз клинических испытаний РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» принимает окончательное решение, лекарственное вещество регистрируется в Государственном реестре лекарственных средств и изделий медицинского назначения. Только после этого можно начинать промышленный выпуск лекарства и его распространение через аптечную сеть.

Выделяют также IV фазу – постмаркетингового надзора. Цель этой фазы выявление редко встречающихся, но потенциально опасных нежелательных реакций, которые не могли быть выявлены на предыдущих этапах из-за ограниченного числа наблюдений. В случае регистрации таких нежелательных реакций лекарство может быть отозвано с рынка.

*Номенклатура лекарств. Понятие о международных непатентованных и фирменных (торговых) наименованиях лекарств*

Каждое лекарственное вещество может иметь 3 типа названий.

**1. Химическое название.** Представляет собой полное описание строения молекулы в соответствии с действующей международной химической номенклатурой. Как правило, является громоздким, что делает невозможным его применение в повседневной практике, *например, 2-[(2-аминоэтокси) метил]-4 (2-хлорфенил)-1,4-дигидро-6-метил-3,5 пиридин дикарбоновой кислоты 3-этил-5-метиловый эфир (Амлодипин – антагонист кальция из группы производных дигидропиридина).*

**2. Международное непатентованное название (МНН, International Nonproprietary Name, INN)** – наименование, которое закрепляется за фармакологически активной субстанцией по согласованию со специальным комитетом ВОЗ или национальным Фармакопейным комитетом. Является единым для этого лекарственного вещества во всем мире. Составляется по международным признанным правилам. Международное непатентованное наименование, как правило, указывает на родовую принадлежность лекарственного средства к определенной группе лекарственных средств. *Например, в международном названии большинства  $\beta$ -блокаторов (Атенолол, Бетаксолол, Бисопролол, Пропранолол, Тимолол и т. д.) присутствует окончание «-олол», в названиях ингибиторов АПФ – окончание «-прил» (Беназеприл, Каптоприл, Квинаприл, Лизиноприл,*

*Периндоприл и т.д.), «-дипин» характерно для антагонистов кальция из группы производных 1,4-дигидропиридина (Амлодипин, Нимодипин, Нифедипин).*

**3. Торговое (коммерческое) наименование.** Это название лекарственного средства, под которым оно прошло государственную регистрацию, применяется и реализуется на фармацевтическом рынке. Торговое название определено изготовителем и является его собственностью или товарным знаком. Одно и то же лекарство может иметь несколько торговых названий, *например, упомянутый выше, Амлодипин выпускается под названиями: Акридипин (фирмы «Акрихин»), Кардилотин (Egis), Норваск (Pfizer), Нормодипин (Gedeon Richter), Омерал Кардио (Оболenskое фармацевтическое предприятие).*

Принято считать, что, если врач выписывает лекарственное средство, используя его торговое название, то он тем самым указывает, чтобы пациенту было выдано именно это лекарство. Если провизор по какой-либо причине не может это выполнить и отпускает лекарство, произведенное другим производителем, он обязан сообщить об этом больному и согласовать возможность такой замены с лечащим врачом.

*Основные понятия лекарствоведения (понятие о лекарственном средстве, лекарственной форме)*

Согласно определения ВОЗ лекарством может быть любая субстанция или продукт предназначенный или используемый для изменения или исследования физиологических функций или патологических состояний во благо пациента. В соответствии с законом Республики Беларусь № 161-3 от 20 июля 2006 г. «О лекарственных средствах» **лекарственное средство** - вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью и в определенной лекарственной форме применяемые для профилактики и диагностики заболеваний, лечения и медицинской реабилитации пациентов, предотвращения беременности путем внутреннего или внешнего применения.

**Лекарственная форма** – придаваемый лекарственному средству вид, определяющий его состояние, дозировку, упаковку и способ применения.

**Фармакологическая активность** – способность вещества или комбинации нескольких веществ изменять состояние и функции живого организма.

**Оригинальное лекарственное средство** – лекарственное средство, отличающееся от всех ранее зарегистрированных лекарственных средств фармакологически активным веществом или комбинацией таких веществ.

**Генерическое лекарственное средство** – лекарственное средство, содержащее ту же фармацевтическую субстанцию или комбинацию фармацевтических субстанций в той же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, эквивалентное оригинальному лекарственному средству и терапевтически взаимозаменяемое с ним.

**Фармацевтическая субстанция** – вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью, используемые для промышленного производства, аптечного изготовления лекарственных средств.

**Вспомогательное вещество** – вещество или комбинация нескольких веществ, не обладающих фармакологической активностью и используемых в процессе промышленного производства, аптечного изготовления лекарственного средства для придания ему определенной лекарственной формы.

### *Классификация лекарственных средств*

При изучении фармакологии традиционно лекарственные средства классифицируют главным образом исходя из их системного действия:

- Лекарственные средства, регулирующие функции нервной системы
  - Влияющие на афферентный отдел периферической нервной системы (местноанестезирующие, вяжущие, обволакивающие, адсорбирующие, раздражающие)
  - Влияющие на эфферентный отдел периферической нервной системы (холинергические, адренергические)
  - Влияющие на функции ЦНС (средства для наркоза, седативно-гипнотические, анксиолитические, антипсихотические, антидепрессивные, антиманиакальные, противопаркинсонические, противоэпилептические, анальгетические, психостимулирующие, analeptические)
- Лекарственные средства, регулирующие функции исполнительных органов
  - Системы дыхания (стимуляторы дыхания, отхаркивающие, противокашлевые, бронхолитические)
  - Системы пищеварения (влияющие на аппетит, моторику и секрецию ЖКТ, средства заместительной терапии, антацидные, слабительные)
  - Сердечно-сосудистой системы (сердечные гликозиды и негликозидные кардиотонические средства, противоаритмические средства, антиангинальные, антигипертензивные)
  - Средства влияющие на систему крови (стимуляторы эритро- и лейкопоэза, средства, регулирующие гемостаз)
  - Средства, влияющие на мочевыделение (диуретики)
  - Средства, влияющие на миометрий
- Лекарственные средства, регулирующие процессы обмена веществ (гормональные, витаминные средства)
- Лекарственные средства, влияющие на процессы воспаления и иммунитет

- Химиотерапевтические средства (антибиотики, синтетические антимикробные средства, противогрибковые, противогельминтные, противовирусные, противопротозойные, противоопухолевые)
- Антисептики и дезинфицирующие средства.



## ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

**Общая фармакология** – это раздел фармакологии, в котором рассматриваются общие закономерности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств.

### ОСНОВЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

*Пути и способы введения лекарственных средств в организм. Их классификация, общая и сравнительная характеристика. Факторы, обуславливающие выбор пути введения и лекарственной формы.*

Пути введения лекарств в организм подразделяют на энтеральные и парентеральные.

**Энтеральные пути** обеспечивают попадание лекарственных веществ в организм на протяжении ЖКТ (*enteros* – кишечная трубка).

К энтеральным путям относятся пероральный, сублингвальный, суббукальный и ректальный способы введения лекарств.

#### **1. Пероральный (оральный, прием внутрь, per os)**

Лекарство принимают внутрь через рот. Будучи проглоченным, лекарственное вещество высвобождается из лекарственной формы, растворяется в содержимом желудка или кишечника и всасывается на протяжении ЖКТ, попадает в систему портальной вены, с током крови проходит через печень, далее в нижнюю полую вену, правое сердце, малый круг кровообращения, левое сердце, затем в аорту и к органам и тканям–мишеням.

Это самый простой и удобный способ введения лекарств в организм. Он не требует помощи медперсонала и таким путем можно вводить как жидкие, так и твердые лекарственные формы. Обеспечивает как системное, так и местное действие. В расчете на системное действие следует назначать лекарственные средства, которые хорошо всасываются из полости желудка или кишечника. При необходимости создания высокой концентрации лекарства в ЖКТ, наоборот, желательно использовать лекарственные вещества, которые плохо всасываются, что позволяет получить необходимый местный эффект при отсутствии системных побочных реакций.

Недостатками перорального пути введения являются:

- относительно медленное поступление лекарственного вещества в общий кровоток, что, в случае резорбтивного действия, замедляет наступление терапевтического эффекта и делает пероральный путь введения лекарств малоприемлемым при оказании неотложной помощи
- проглоченные лекарства подвергаются эффекту первого прохождения, при котором значительное количество лекарственного вещества метаболизируется в стенке кишечника и в печени, прежде

чем вещество достигнет системной циркуляции, что приводит к понижению его биодоступности

- невозможность применения в расчете на системное действие лекарств, плохо проникающих через слизистую оболочку ЖКТ (например, противотуберкулезный антибиотик стрептомицин и другие антибиотики из группы аминогликозидов), или разрушающихся в ЖКТ (инсулин)
- этот способ неприемлем при отсутствии у больного сознания

## **2. Сублингвальный (под язык)**

Обеспечивает, в отличие от перорального введения, абсорбцию непосредственно в системный кровоток, минуя портальное кровообращение печени и метаболизм первого прохождения, что позволяет назначать таким способом лекарственные вещества, разрушающиеся при их приеме внутрь, (например,  $\beta$ -адреномиметик изопреналин).

Слизистая оболочка ротовой полости имеет обильное кровоснабжение, что обеспечивает быстрое поступление лекарственных веществ в кровь и способствует такому же быстрому наступлению эффекта. Это делает сублингвальный путь введения особенно удобным при оказании неотложной помощи в амбулаторных условиях, например при приступах стенокардии (прием нитроглицерина) или гипертензивных кризах (применение клонидина или нифедипина).

Одним из основных недостатков сублингвального пути введения лекарств в организм, существенно ограничивающим его использование, является относительно небольшая площадь всасывания по сравнению с таковой в кишечнике, что позволяет вводить таким способом лишь липофильные вещества с высокой активностью.

Наиболее часто сублингвально вводят лекарственные средства в форме растворов, порошков и таблеток.

## **3. Суббуккальный (за щеку)**

Лекарство помещают между деснами и щекой.

Является разновидностью введения лекарственных средств через слизистую оболочку ротовой полости, так, что ему присущи те же свойства, что и сублингвальному пути.

Обеспечивает определенное преимущество по сравнению с сублингвальным способом при необходимости пролонгирования всасывания с целью увеличения продолжительности действия, для чего используются специальные лекарственные формы, например, в виде медленно рассасывающихся пластинок (тринитролонг), которые наклеивают на слизистую десен. При необходимости, в отличие от перорального применения, действие лекарства можно легко прекратить, удалив лекарство из ротовой полости.

## **4. Ректальное введение (per rectum)**

Введение лекарственного средства через анальное отверстие в ампулу прямой кишки.

Позволяет частично избежать эффекта первого прохождения, хотя не так полно, как сублингвальное введение (лекарство из средней и нижней части прямой кишки попадает в общий кровоток, минуя печень, из верхней – в порталный кровоток).

Такой путь введения можно использовать при рвоте, непроходимости пищевода, снижении portalного кровообращения, у новорожденных, при невозможности или нежелательности инъекций.

К недостаткам ректального пути введения лекарств относятся выраженные индивидуальные колебания скорости и полноты всасывания, затруднения психологического характера и неудобство применения.

Ректальным путем вводят лекарственные средства в виде ректальных суппозиторий или клизм.

**Парентеральные пути.** Лекарство вводится в организм, минуя ЖКТ.

Различают инъекционные, ингаляционный, трансдермальный пути введения, а также местное нанесение лекарств.

### **1. Инъекционные (впрыскивания)**

Лекарство с помощью иглы и шприца впрыскивается в ткани или вводится непосредственно в кровь. Тем самым преодолевается большинство недостатков энтеральных путей введения:

- можно вводить в организм вещества, которые не всасываются или разрушаются в ЖКТ
- обеспечивается попадание лекарственных веществ в системный кровоток, минуя печень
- могут выполняться у пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, недоступных контакту, у больных с рвотой
- действие лекарств развивается, как правило, быстрее и выражено сильнее (из-за более быстрой и более полной абсорбции), что может иметь решающее значение при оказании неотложной помощи.
- Недостаткам инъекционных путей введения являются:
- техника инвазивная и болезненная
- чаще всего необходима помощь медперсонала (хотя возможно и самовведение)
- требуют стерильности вводимых лекарств и соблюдения правил асептики
- сопровождаются повреждением тканей, в связи с чем, существует риск, связанных с этим осложнений.

#### **Внутривенное введение**

Водные растворы лекарств (реже, специальным образом приготовленные жировые ультраэмульсии) вводятся в одну из поверхностных вен в области локтевого сгиба, кисти или стопы, у детей – скальпа. При необходимости инфузии больших объемов жидкости с высокой скоростью введение осуществляют в вены большего диаметра, например, в подключичную вену.

Обеспечивает непосредственное попадание лекарственного средства в общий кровоток в полном объеме (биодоступность 100%), а значит, обеспечивает высокую точность дозирования и способствует максимально быстрому наступлению эффекта.

К основным недостаткам внутривенного пути введения можно отнести:

- невозможность введения масляных растворов, суспензий, что затрудняет применение лекарственных веществ, плохо растворимых в воде, или выпадающих в осадок при добавлении к изотоническому раствору натрия хлорида или раствору глюкозы, обычно используемых в качестве растворителей
- для осуществления инъекции необходимы специальные навыки, так что в подавляющем большинстве случаев необходима помощь обученного персонала
- в органах с хорошим кровоснабжением в первые минуты после введения могут создаваться чрезмерно высокие (токсические) концентрации лекарственных веществ
- при введении гипертонических растворов, раздражающих веществ, длительной непрерывной инфузии возможно развитие тромбофлебита и венозного тромбоза, а в случае экстравазации некоторых лекарств (раствора хлорида кальция, строфантина), появление сильного раздражения тканей и их некроза.

### **Внутриартериальное введение**

Обеспечивает создание высокой концентрации лекарственного средства в бассейне соответствующей артерии. Используется для введения, например, тромболитических средств, что позволяет создать их высокую концентрацию непосредственно в области имеющегося тромба и, если не избежать полностью, то, по крайней мере, ослабить проявления их системного действия, а также рентгеноконтрастных средств (позволяет улучшить визуализацию соответствующих органов) и лекарственных веществ, которые быстро метаболизируются (например, простагландины). Для введения других лекарств используется редко, так как является потенциально более опасным по сравнению с внутривенным. Это связано с тем, что введение лекарства в артерию может спровоцировать спазм сосуда, вызвать его тромбоз и привести таким образом к ишемии и некрозу тканей.

### **Внутримышечное введение**

Лекарство вводится в толщу мышечной ткани скелетных мышц, таких как большая ягодичная, четырехглавая мышца бедра или дельтовидная мышца плеча. Мышцы хорошо кровоснабжаются, что обеспечивает быстрое поступление лекарственных веществ в общий кровоток и способствует такому же быстрому развитию эффекта, однако такого резкого первоначального повышения концентрации лекарства в крови как при внутривенном введении не наблюдается, в связи с чем, риск связанных с этим осложнений отсутствует.

Таким путем вводят стерильные изотонические водные и масляные растворы и взвеси лекарственных веществ. При введении масляных

растворов и взвесей всасывание лекарственных веществ замедляется, что позволяет пролонгировать действие лекарства. Например, однократное внутримышечное введение суспензии бензатин-бензилпенициллина обеспечивает сохранение терапевтической концентрации этого антибиотика в крови в течение месяца.

Максимальный объем внутримышечной инъекции не должен превышать 10 мл. Следует, по-возможности, избегать введения в мышцы раздражающих веществ, а также гипертонических растворов.

Внутримышечные инъекции из-за необходимости глубокого введения иглы, как правило, не могут быть выполнены больным самостоятельно.

### **Подкожное введение**

Инъекции осуществляют в рыхлую соединительную ткань подкожно-жировой клетчатки чаще всего в области плеча, бедра или живота. Возможно самовведение, так как глубокой пенетрации иглы не нужно.

Из-за относительно слабого кровоснабжения всасывание лекарств замедлено и фармакологический эффект, как правило, развивается позже, чем при внутримышечном введении. Всасывание лекарств и, следовательно, наступление их эффекта может быть ускорено, если слегка помассировать место инъекции или приложить теплую грелку, вызвав легкую гиперемию. При необходимости замедлить всасывание и пролонгировать тем самым действие лекарств, используют введение их депо-форм в виде масляных растворов или суспензий.

Под кожу вводят стерильные изотонические водные и масляные растворы и суспензии лекарственных средств в объеме 1 – 2 мл. Вводимые лекарства не должны оказывать раздражающего действия и вызывать резкого сужения сосудов (как, например, норадреналин) из-за угрозы развития воспаления или некроза тканей в месте инъекции.

При выраженном нарушении периферического кровообращения, что имеет место, например, при шоке, введение лекарств под кожу нецелесообразно из-за резкого замедления их всасывания.

### **Введение в спинномозговой канал (интратекальное введение).**

Инъекцию осуществляют между остистыми отростками, обычно четвертого и пятого поясничных позвонков. При этом лекарство может быть введено эпидурально (в пространство между костным каналом позвонков и твердой мозговой оболочкой) или субарахноидально (под мягкую мозговую оболочку). Таким способом можно создать высокую концентрацию лекарственных веществ, в том числе, плохо проникающих через ГЭБ, в ликворе и тканях мозга.

К основным недостаткам метода, существенно ограничивающим его использование, следует отнести достаточно сложную технику процедуры, требующую специальных навыков и опыта, ограничение количества вводимого раствора (обычно не более 3 – 4 мл) из-за угрозы чрезмерно высокого повышения внутричерепного давления, нежелательность повторного введения и риск повреждения спинного мозга.

## **2. Ингаляционное введение**

Лекарства вводятся в организм через дыхательные пути с помощью специальных устройств или путем вдыхания в виде газовых смесей, паров или аэрозолей.

Этот путь является основным для введения в организм газов (закись азота) и летучих жидкостей (эфир для наркоза, галотан, энфлуран и др.), используемых в качестве общих анестетиков. Он обеспечивает их быструю абсорбцию и развитие эффекта благодаря большой площади поверхности альвеол. Прекращение ингаляции ведет к быстрому прекращению действия такого рода лекарственных средств.

В случае заболеваний дыхательных путей ингаляционный путь способствует доставке лекарств непосредственно к тканям-мишеням, что позволяет уменьшить общую вводимую в организм дозу лекарства и, следовательно, уменьшить вероятность развития побочных эффектов, связанных с их системным действием. Таким способом вводят, например, аэрозоли бронхолитических средств, кортикостероидов, некоторых антибиотиков.

В настоящее время для ингаляционного введения аэрозолей используют дозируемые аэрозольные ингаляторы (фреонсодержащие или бесфреоновые, а также активируемые дыханием), порошковые ингаляторы (для введения порошкообразных веществ) и небулайзеры (струйные и ультразвуковые).

При применении большинства дозированных аэрозольных ингаляторов, содержащих газ – пропеллент, в бронхиальное дерево поступает не более 20 – 30% от вводимой дозы лекарственного вещества. Остальная часть лекарства оседает в полости рта, глотки, затем проглатывается и всасывается, определяя, таким образом, развитие системных эффектов. Порошковые ингаляторы позволяют увеличить фракцию лекарства, достигающую нижних дыхательных путей до 30 – 50%. Оптимальное соотношение местного и системного эффектов достигается при использовании небулайзеров, аэрозоль в которых создается за счет пропускания через раствор лекарства мощной струи воздуха или кислорода под давлением, либо с помощью ультразвука. При этом образуется взвесь мельчайших частиц лекарственного вещества, которую больной вдыхает через мундштук или лицевую маску. Респирабельную фракцию лекарственных веществ, вводимых с помощью дозируемых аэрозольных ингаляторов, можно увеличить, если их применять со спейсерами. Спейсер представляет собой специальную камеру, одеваемую на головку дозирующего устройства ингалятора. Позволяет увеличить расстояние между ингалятором и ртом больного. В результате частицы лекарства успевают потерять излишнюю скорость, газ пропеллент частично испариться и уменьшается воздействие струи аэрозоля на заднюю стенку глотки.

**3. Трансдермальное введение.** Трансдермальный путь включает аппликацию лекарства на кожу для обеспечения системного действия. С такой целью используют мази, пластыри, гели, а также разработанные в последнее время специальные лекарственные формы, обеспечивающие высвобождение лекарственного вещества с заданной скоростью, так называемые трансдермальные терапевтические системы (ТТС/ TTS).

Скорость абсорбции при трансдермальном введении варьирует в зависимости от места аппликации и используемой лекарственной формы, но обычно более медленная, чем при любом другом пути, упомянутом выше, что может быть использовано для пролонгирования действия лекарственных средств. Например, применение трансдермальной терапевтической системы «Scopoderm-tts» обеспечивает сохранение противоукачивающего эффекта М-холиноблокатора скополамина в течение 72 часов, что многократно превышает продолжительность его действия при пероральном приеме.

Эффекта первого прохождения при трансдермальном введении удастся избежать, так как вещество поступает непосредственно в систему полых вен, минуя порталное кровообращение. Это позволяет вводить таким путем лекарственные вещества, имеющие низкую биодоступность при их пероральном приеме, например, тестостерон (гель Андрогель), эстрадиол (Эстродерм - ТТС).

Вводимые лекарственные вещества должны быть высоколипофильными (гидрофильные плохо проникают через неповрежденную кожу), не должны вызывать раздражения кожи или приводить к возникновению дерматита.

**4. Местное нанесение лекарственных средств.** Включает аппликацию на кожу или слизистые оболочки глаз, носа, горла, вагины с целью местного воздействия на ткани или микроорганизмы. При этом возможно развитие системного действия, так как липофильные компоненты лекарства могут всасываться и попадать в общий кровоток.

С целью местного воздействия лекарственные средства используют в виде присыпок, мазей, паст, растворов, эмульсий, суспензий, лосьонов, аэрозолей.

#### **Факторы, влияющие на выбор пути введения**

1. Локализация желаемого действия (локализованное и доступное или доступное только вследствие резорбтивного действия)
2. Желаемая скорость наступления эффекта (рутинное лечение или неотложная помощь)
3. Скорость и степень абсорбции лекарства при различных путях введения

От выбранного пути введения зависят скорость развития, выраженность и длительность эффекта, а в отдельных случаях и характер действия лекарственных средств.

*Основные механизмы проникновения лекарственных веществ через биологические мембраны: фильтрация, диффузия, транспорт с участием переносчиков, эндо- и экзоцитоз. Факторы, влияющие на процессы абсорбции лекарственных веществ. Понятие о биодоступности*

Чтобы попасть в общий кровоток и оказать системное (резорбтивное) действие, лекарственное вещество должно абсорбироваться из места введения (если только лекарство не было введено непосредственно в кровоток). Абсорбция включает несколько этапов, основным из которых является перенос вещества через биологические мембраны.

Наиболее важное значение имеют следующие механизмы такого переноса.

### **1. Фильтрация (водная диффузия)**

Фильтрация представляет собой движение молекул через заполненные водой поры, существующие в клеточных мембранах и между соседними клетками. Этот процесс пассивный. Зависит от растворимости лекарства в воде, соответствия размеров молекул лекарственного вещества диаметру пор и подчиняется закону диффузии Фика (рассмотрим ниже). Является основным для абсорбции гидрофильных веществ

### **2. Пассивная (липидная) диффузия**

Пассивная диффузия предполагает растворение в мембранах и движение через них в направлении, определяемым концентрационным градиентом. В отличие от фильтрации в меньшей степени зависит от размера молекул, больше – от степени их ионизации и растворимости в липидах. Является основным для переноса липофильных соединений и наиболее важным для абсорбции лекарств, большинство из которых представляют собой липофильные вещества. Так же как и водная диффузия подчиняется закону Фика.

*Поскольку липидная диффузия зависит от растворимости в липидах, ионизация молекул лекарственного вещества может существенно уменьшить их способность проникать через мембраны. Очень большое количество, применяемых в практике лекарств, являются слабыми основаниями или кислотами, т.е. степень их ионизации зависит от pH среды. Если известны  $pK_a$  вещества и pH среды, фракция ионизированных молекул может быть предсказана на основании уравнения Хендерсона – Хассельбаха:*

$$\lg \frac{\text{протонированная форма}}{\text{непротонированная форма}} = pK - pH$$

*При использовании этой формулы следует иметь ввиду, что протонированная, т.е. связанная с протоном, для кислот обозначает неионизированную нейтральную способную к диффузии форму ( $HA$ ), а для оснований – ионизированную не способную к диффузии форму ( $BH^+$ ).*

*Как следует из этого уравнения, снижение pH среды будет способствовать диффузии слабых кислот и затруднять – перенос слабых оснований; повышение pH среды будет способствовать транспорту через*



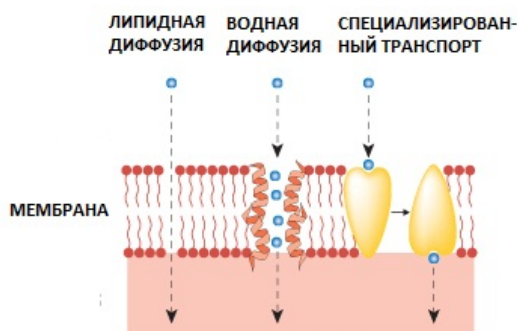
мембраны лекарств, являющихся слабыми основаниями и затруднять диффузию – слабых кислот.

### 3. Специализированный транспорт

Транспорт молекул лекарств через биологические барьеры осуществляемый с участием специальных переносчиков, транспортирующих естественные метаболиты, с которыми лекарственные вещества близки по структуре.

Различают облегченную диффузию (перенос осуществляется по градиенту концентраций) и активный транспорт (против градиента концентраций, с затратой энергии).

Возможности транспорта с участием переносчиков ограничены главным образом специфическим сродством лекарства к имеющимся переносчикам, их количеством и функциональной активностью. С помощью такого механизма осуществляется, например, абсорбция из ЖКТ леводопы – левовращающего стереоизомера естественного метаболита диоксифенилаланина. При этом, одновременный прием пищевых продуктов, содержащих большое количество ароматических аминокислот, может значительно замедлить всасывание леводопы из-за конкуренции за специфические переносчики. В целом же роль специализированного транспорта для абсорбции лекарственных веществ, большинство из которых являются ксенобиотиками, незначительна.



### 4. Эндоцитоз, пиноцитоз

Эндоцитоз осуществляется путем связывания лекарственного вещества с специализированными компонентами мембраны с последующей инвагинацией соответствующего участка мембраны и интернализацией. Содержимое везикул в

последующем высвобождается в цитоплазму. Эндоцитоз обеспечивает проникновение в клетки нерастворимых в липидах субстанций, имеющих очень большие размеры, например, пептидов. Экзоцитоз является обратным эндоцитозу процессом, т.е. экспульсии инкапсулированного в везикуле материала из клетки.

### Закон диффузии Фика

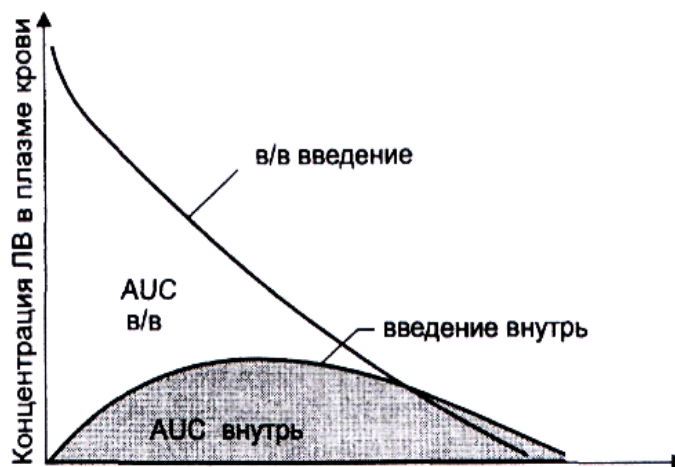
Закон Фика позволяет предсказать скорость движения молекул через мембрану. Чтобы вычислить скорость, используют величину концентрационного градиента, значение коэффициента проницаемости вещества, а также площадь и толщину мембраны, которые связаны между собой следующим образом:

$$\text{Скорость диффузии} = (C_1 - C_2) \times \frac{\text{коэф. переноса} \times \text{площадь мембраны}}{\text{толщина мембраны}}$$

Это соотношение показывает, что скорость абсорбции из органов с большей площадью поверхности (например, тонкий кишечник) будет большей, чем из органов с меньшей площадью поверхности (например, желудок), а также, что абсорбция будет более быстрой из органов с более тонкими мембранными барьерами (например, легкие), чем из органов с толстыми (например, кожа).

Параметром, характеризующим абсорбцию, является биодоступность.

**Биодоступность (биоусвояемость)** показывает, какая часть от введенной в организм дозы вещества поступила в общий кровоток. Биодоступность определяется как 100% (или единица) в случае внутривенного введения лекарства. После введения другими путями биодоступность обычно уменьшается из-за неполной абсорбции, метаболизма при первом прохождении и любого распределения, которое имеет место прежде, чем лекарство попадет в системный (общий) кровоток. Сравнивая площади под фармакокинетическими кривыми, отражающими изменения концентрации лекарственного вещества в крови, при его внесосудистом и внутривенном введении, определяют абсолютную биодоступность (F).



$$F = \frac{AUC_{\text{внесосудистое введение}}}{AUC_{\text{внутривенное введение}}} \times 100,$$

где AUC – площадь под фармакокинетической кривой (Area Under Curve, читается «АйЮСи»).

С целью сравнения биодоступности двух лекарственных форм для внесосудистого введения определяют относительную биодоступность ( $f'$ ).

Другим показателем всасывания лекарственного вещества служит  $T_{\max}$  – время достижения максимальной концентрации. Если биодоступность характеризует полноту всасывания, то время достижения максимальной концентрации отражает скорость абсорбции.

## **Факторы, влияющие на всасывание**

1. Лекарственная форма. Определяет скорость высвобождения лекарственного вещества в месте введения. Лекарства, которые вводят в организм в виде таблеток, драже, порошков, других твердых лекарственных форм, или, например суспензий, абсорбируются медленнее, чем при применении растворов этих лекарств.

2. Растворимость в воде. Высвобождающиеся из лекарственных форм лекарственные вещества, должны раствориться в водной биофазе, прежде чем молекулы лекарственных веществ абсорбируются. Очевидно, что лекарственные вещества, которые вводят в виде водных растворов, абсорбируются быстрее, чем при их введении в виде твердых лекарственных форм, взвесей или растворов в масле. Для плохо растворимых в воде лекарств (как, например, ацетилсалициловая кислота) скорость растворения управляет скоростью абсорбции.

3. Концентрация. И липидная диффузия, и фильтрация зависят от концентрационного градиента. Чем выше концентрация лекарственного вещества в месте абсорбции, тем выше скорость всасывания. Создание высокой концентрации лекарства в месте введения приводит к ускорению абсорбции. Лекарства, вводимые в виде концентрированных растворов, абсорбируются быстрее.

4. Площадь абсорбирующей поверхности. Абсорбция является поверхностным феноменом и в соответствии с законом диффузии Фика, чем большая площадь абсорбирующей поверхности, тем быстрее абсорбция.

5. Кровоснабжение абсорбирующей поверхности. Ток крови удаляет молекулы лекарства с места абсорбции, что способствует поддержанию концентрационного градиента.

6. Путь введения. Каждый имеет свои особенности.

- *пероральный.* Основным барьером на пути абсорбируемых веществ, является слизистая оболочка, которая состоит из плотно прилегающих друг к другу клеток, что делает ее непроницаемой для нерастворимых в липидах ионизированных молекул лекарств. Неионизирующиеся, растворимые в липидах вещества, такие, как, например, этанол, легко абсорбируются в желудке, так же как и в кишечнике. Лекарства, являющиеся слабыми кислотами (например, салицилаты, барбитураты), находящиеся в желудочном соке преимущественно в неионизированном состоянии, могут абсорбироваться в желудке, в то время как лекарства-слабые основания (например, морфин, хинидин), которые в желудке более ионизированы, абсорбируются, только в 12-перстной кишке. Однако, даже лекарства-кислоты абсорбируются в желудке медленно, потому что слизистая оболочка желудка покрыта слизью, а площадь всасывания небольшая. Вследствие этого более быстрая эвакуация содержимого желудка в 12-перстную кишку в целом ускоряет абсорбцию.

На абсорбцию лекарств из ЖКТ влияет присутствие пищи. Большинство лекарств всасывается лучше, если их принимать на пустой желудок. Пища абсорбирует лекарство, понижая, таким образом, концентрацию его свободных молекул. Некоторые лекарственные вещества образуют плохо абсорбирующиеся комплексы с компонентами пищи (например, тетрациклины с кальцием, присутствующем в молоке, йогурте).

Абсорбция лекарств может быть изменена другими лекарствами, назначаемыми одновременно: вследствие непосредственного взаимодействия между ними, которое приводит к образованию не всасывающихся комплексов (например, тетрациклинов с лекарственными средствами железа или фторхинолонов с антацидами), из-за изменения перистальтики (например, под влиянием антихолинэстеразных средств, опиоидных анальгетиков, веществ с атропиноподобным действием, прокинетиков), или повреждения слизистой оболочки, что приводит к развитию синдрома мальабсорбции (метатрексат, неомицин).

*-подкожное и внутримышечное введение.* При этих способах введения лекарство доставляется непосредственно в межклеточное пространство, окружающее капилляры. Растворимые в липидах вещества легко проникают через эндотелий капилляров. Поры в капиллярах не препятствуют абсорбции даже нерастворимых в липидах веществ и ионизированных молекул. Очень большие молекулы абсорбируются в лимфатические сосуды. Поэтому многие лекарственные вещества, которые не абсорбируются при пероральном приеме, абсорбируются при парентеральном введении.

*-местное применение лекарств.* Системная абсорбция после местной аппликации лекарства определяется, прежде всего, его растворимостью в липидах. Конъюнктивы, слизистая оболочка полости рта, прямой кишки, вагины является проницаемой только для растворимых в липидах неионизированных веществ.

Лишь немногие лекарственные вещества проникают через неповрежденную кожу (нитроглицерин, фентанил, никотин, эстрадиол, тестостерон, кортикостероиды). Абсорбции через кожу способствуют втирание лекарств с маслом, плотное укутывание (увеличивает потоотделение и таким образом гидратацию кожи), повреждение кожи (потертые или ожоговые поверхности).

*Транспорт и распределение лекарств в организме. Связывание лекарственных веществ белками плазмы крови. Транспорт через гистогематические барьеры. Депонирование лекарств в тканях. Объем распределения.*

Распределение лекарств – это распространение лекарственных веществ по органам и тканям после их попадания в системный кровоток. Зависит главным образом от природы лекарства, интенсивности кровотока в тканях,

проницаемости гистогематических барьеров, а также связывания молекул лекарства с белками плазмы крови и в тканях.

1. Природа лекарств. Определяет прежде всего возможность переноса через биологические барьеры. Наибольшее значение имеют размеры молекул и их полярность, степень ионизации. Большинство гидрофильных лекарственных веществ не проникают в клетки и распределяются в основном в плазме крови и интерстициальной жидкости. Липофильные лекарства относительно легко проникают через гистогематические барьеры, диффундируют в клетки и распределяются в организме более равномерно.

2. Кровоток. Приток крови обеспечивает доставку лекарства в ткани и таким образом влияет на скорость захвата лекарственного вещества тканями. В результате в хорошо перфузируемых тканях (например, мозг, сердце, почки) большие тканевые концентрации создаются раньше, чем в плохо перфузируемых (например, жировой, костной). Если при этом лекарство быстро элиминировается, то его концентрация в плохо перфузируемых тканях может никогда существенно и не повыситься.

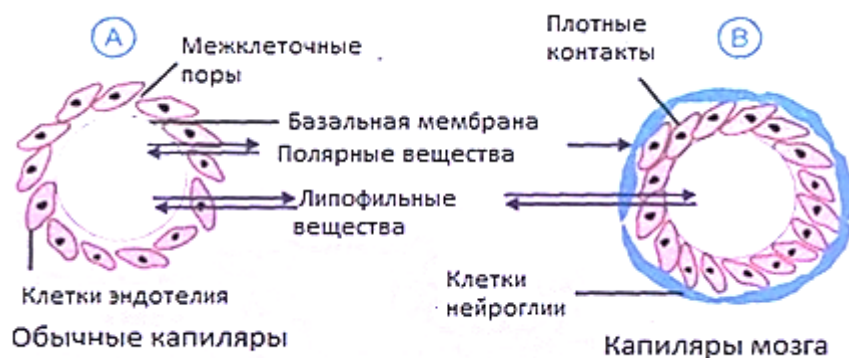
3. Связывание лекарств с белками плазмы. Затрудняет диффузию лекарства в периферические ткани. Это происходит вследствие того, что диффундировать через поры в капиллярах могут только свободные молекулы.

Самой большой фракцией белков в плазме крови является альбумин. Более высокое сродство альбумин проявляет к гидрофобным веществам и лекарствам, являющимся слабыми кислотами.

Связывание лекарственных веществ с белками плазмы крови процесс обратимый и не является специфичным. Лекарственные вещества, при их одновременном назначении могут конкурировать за места связывания на белковых молекулах и вытеснять друг друга.

Уменьшение связывания лекарственного вещества с белками плазмы может привести к существенному увеличению фракции его свободных молекул в крови и явиться причиной чрезмерного усиления фармакологического действия лекарства.

4. Гистогематические барьеры. Это барьеры между кровью и тканями, образованные стенкой капилляров. Не одинаковы в различных органах и тканях. Например, в ЦНС он наименее проницаем, так как в его образовании принимают участие еще и клетки нейроглии:



В целом перенос лекарственных веществ через подобного рода барьеры подчиняется закономерностям, характерным для механизмов абсорбции, описанным ранее, и зависит от природы вещества: лучше переносятся неполярные липофильные вещества, хуже – полярные, гидрофильные.

Многие лекарства в физиологических условиях не проникают через гистогематические барьеры, например, маннитол, высокомолекулярные декстраны (полиглюкин). Через гематоэнцефалический барьер не проникают нейромедиаторы и плохо проходят полярные соединения.

**5. Связывание лекарства в тканях.** Способствует переходу лекарства из крови и накоплению его в тканях, так как связывание понижает концентрацию свободных молекул лекарственного вещества непосредственно в периваскулярном пространстве и таким образом поддерживает высоким градиент способных к диффузии (несвязанных) молекул вещества. Это может приводить к значительному накоплению (депонированию) лекарства в периферических тканях. При обратимом связывании лекарственное вещество может постепенно высвобождаться из депо и, при понижении его концентрации в крови, снова подвергаться распределению.

О распределении лекарств принято судить по объему распределения.

**Объем распределения** ( $V_d$  - от Volume of distribution) связывает количество лекарства в организме с его концентрацией в плазме в соответствии со следующим уравнением:  $V_d = \frac{\text{содержание лекарства в организме}}{\text{концентрация лекарства в плазме}}$ .



Количественно равен условному объему, в котором следовало бы распределить все лекарство, содержащееся в организме, чтобы его концентрация в этом объеме была равна таковой в плазме.

Если лекарство имеет очень большой объем распределения, значительно превышающий физический объем тела, это означает, что лекарственное вещество в основном находится в периферических тканях в связанном состоянии. Такие

лекарства не могут быть эффективно удалены из организма с помощью гемодиализа. С другой стороны, вещества, которые полностью остаются в плазме, будут иметь объем распределения равный объему плазмы (приблизительно 3 – 4 литра), что характерно для высокомолекулярных соединений, не проникающих в клетки крови и через поры в капиллярах (например, гепарин).

Если  $V_d$  равен 15 л (суммарный объем плазмы крови и интерстициальной жидкости) лекарство преимущественно распределено внеклеточно, что характерно для гидрофильных веществ, таких, например, как аминогликозидные антибиотики.



При величине объема распределения порядка 40 л (объем всех жидкостей в организме) лекарство вероятнее всего находится как во внеклеточной, так и внутриклеточной жидкостях, то есть проникает через клеточные мембраны, что характерно для распределения липофильных неполярных веществ.

Величина объема распределения играет важную роль в оценке элиминации лекарственных веществ из организма (при прочих равных условиях вещество с большим  $V_d$  будет элиминироваться медленнее и наоборот), а также учитывается при определении нагрузочной дозы:

$$\text{Нагрузочная доза} = \text{желаемая (целевая) концентрация лекарства} \times V_d$$

*Биотрансформация лекарственных веществ в организме. Несинтетические и синтетические реакции метаболизма лекарств. Роль микросомальных ферментов печени. Эффект первого прохождения. Внепеченочный метаболизм лекарственных веществ. Понятие о «пролекарствах». Индивидуальные различия в скорости инактивации лекарств и причины их обуславливающие.*

Попав в организм, большинство лекарственных веществ, будучи ксенобиотиками с липофильными свойствами, вовлекаются в метаболизм и подвергаются в организме химическим превращениям.

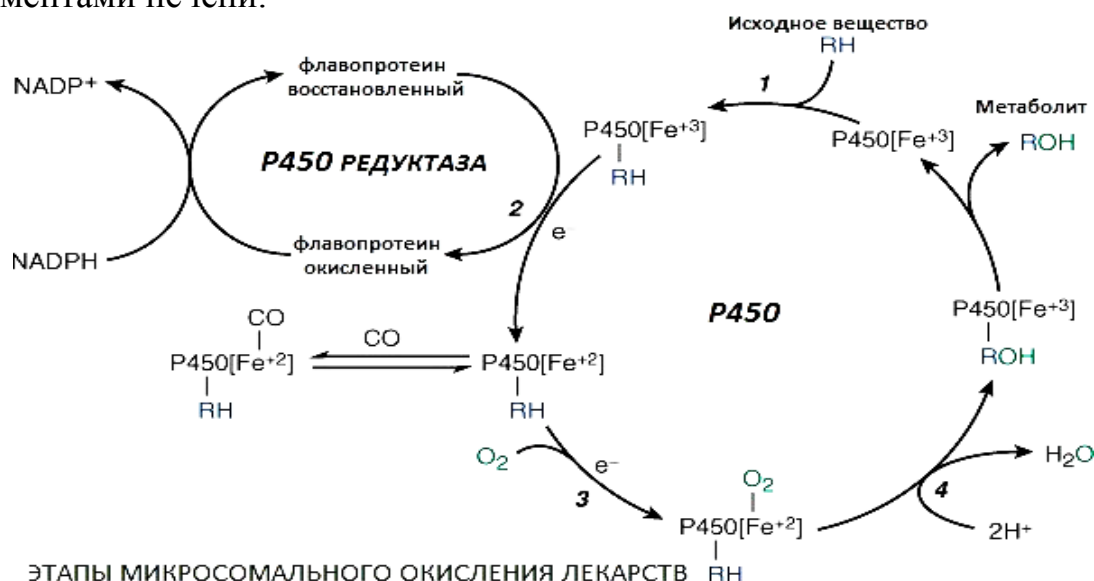
Различают 2 вида таких превращений лекарственных веществ:

- несинтетические (или метаболической трансформации, или реакции фазы I)
- синтетические (или конъюгации, или фазы II).

### Несинтетические реакции

Это превращение веществ за счет окисления, восстановления, гидролиза.

Большая часть несинтетических реакций катализируется микросомальными ферментами печени.



Микросомальные ферменты сосредоточены внутри клеток и связаны с мембранами гладкого эндоплазматического ретикулума. К ним относят флавопротеин: НАДФ-Н-цитохром Р-450 редуктазу и гемопротеин: цитохром Р-450, являющийся по своей сути оксидазой. Идентифицировано более 100 изоформ цитохрома Р-450 (Cytochrome Р-450, СУР), различающихся по своей аффинности для различных субстратов.

Наиболее важными для людей являются следующие изоэнзимы цитохрома Р-450:

СУР 3А4/5. Обеспечивает биотрансформацию наибольшего количества (50%) лекарств. В дополнение к печени, эта изоформа представлена также в кишечнике (ответственна за метаболизм первичного прохождения в этом органе) и почках.

СУР 2D6. Изоформа с участием которой метаболизируется приблизительно 20% лекарств, включая трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, многие нейролептики, антиаритмические средства, β-адреноблокаторы и опиоиды.

СУР 2С8/9. Важен для биотрансформации 15 лекарственных веществ, включая фенитоин и варфарин, относящихся к лекарственным средствам с узкой терапевтической широтой.

СУР 2Е1. Катализирует образование минорных метаболитов некоторых лекарств, в том числе N-ацетилбензохинонимина из парацетамола; индукция этого изофермента имеет место при хроническом алкоголизме.

Часть несинтетических реакций не требует участия микросомальных ферментов и может осуществляться как в печени с участием митохондриальных или цитозольных ферментов (адреналин, этанол, меркаптопурин), так и в других органах и тканях (кишечнике, почках, коже, легких, мышцах, крови, межклеточной жидкости), например, гидролиз эфиров, амидов, полипептидов.

### **Синтетические реакции**

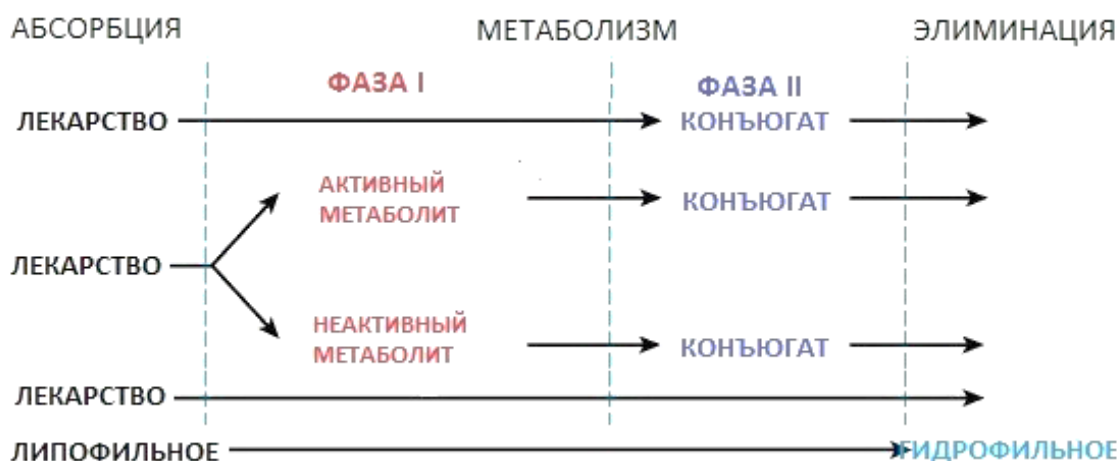
Это реакции, в основе которых лежит связывание (конъюгация) метаболитов лекарств или, реже, неизмененных лекарственных веществ с глюкуронидной, ацетильной, сульфатной, метильной группами, а также глютатионом или глицином.

Все виды конъюгации (за исключением глюкуронидной) катализируются немикросомальными ферментами. Конъюгация является основным видом метаболизма карбоновых кислот, спиртов, фенолов. Путем конъюгации из организма элиминируются эстрогены, глюкокортикоиды, прогестерон, опиоиды, салицилаты, барбитураты, хлорамфеникол.

В большинстве случаев лекарственного метаболизма несинтетические реакции предшествуют реакциям конъюгации.

В результате превращений лекарственное вещество, как правило, становится более растворимым в воде, что позволяет ускорить его выведение из организма:





Фармакологическая активность в результате биотрансформации утрачивается.

Таким образом, метаболизм лекарств является одним из механизмов их элиминирования. Хотя важны и другие аспекты лекарственного метаболизма.

- Некоторые лекарственные вещества, при их оральном приеме, метаболизируются прежде, чем они попадают в системную циркуляцию. Это так называемый метаболизм первого прохождения. *Характерен, например, для лекарственных средств природных половых гормонов, бензилпенициллина, эритромицина, многих  $\beta$ -блокаторов (пропранолол, метопролол), блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, верапамил, дилтиазем), нитратов (нитроглицерин, изосорбида динитрат), лидокаина, опиоидов (морфин, пентазоцин, налоксон, налтрексон).*
- Другие вещества, будучи назначенными в виде неактивных пролекарств, должны подвергнуться превращениям в организме, чтобы стать активными, например, леводопа, метилдопа, многие ингибиторы АПФ, гиполипидемические средства из группы статинов (ловастатин, симvastатин), антибиотики (бакампициллин, тамampiциллин), противовирусные средства (валциклоvir, фамциклоvir) и ряд других лекарств. Пролекарства могут обладать определенными преимуществами, например быть более стабильными, иметь лучшую биодоступность или другие фармакокинетические или фармакодинамические свойства, по сравнению с соответствующими активными формами.
- Многие лекарства исходно являются активными, но имеют также активные метаболиты, как, например, изосорбида динитрат, многие бензодиазепины, фенацетин, в том числе, и с более высокой токсичностью (например, метаболиты лидокаина, образующиеся при его пероральном применении и вызывающие судороги).

Скорость биотрансформации лекарств может заметно отличаться у разных пациентов. Эта вариабельность в основном является следствием генетических различий, воздействием на организм других веществ,

наличием сопутствующих заболеваний, половыми и возрастными особенностями.

1. Генетические факторы. Например, генетический дефект активности псевдохолинэстеразы, который встречается приблизительно у 1 человека из 2500, приводит к выраженному замедлению гидролиза сукцинилхолина (и сходных с ним эфиров) и резкому увеличению продолжительности нервно-мышечного паралича, вызванного этим веществом. Аналогичные фармакогенетические влияния выявлены в отношении ацетилирования изониазида (противотуберкулезного средства), прокаидамида (противоаритмического средства), окисления некоторых трициклических антидепрессантов.

2. Взаимодействие лекарств в процессе метаболизма. Одновременное назначение некоторых лекарств может приводить к заметному изменению лекарственного метаболизма из-за вызываемой ими индукции или ингибирования ферментов печени, принимающих участие в биотрансформации лекарств.

К важнейшим индукторам относятся барбитураты, фенилбутазон (нестероидное противовоспалительное средство), фенитоин (противоэпилептическое средство), рифампицин (антибиотик), гризеофульвин (противогрибковое средство) и некоторые токсические вещества, такие как бензпирен (из табачного дыма) и пестициды.

Ингибиторами ферментов являются аллопуринол (урикозурическое средство), хлорамфеникол (антибиотик), циметидин (блокатор  $H_2$  гистаминовых рецепторов), эритромицин, кларитромицин (антибиотики из группы макролидов), кетоконазол, итраконазол (противогрибковые средства).

3. Заболевания, влияющие на метаболизм лекарств. Острые или хронические заболевания, влияющие на структуру и функцию печени заметно изменяют печеночный метаболизм многих лекарств. В зависимости от тяжести такие заболевания приводят к нарушению функций печеночных ферментов, метаболизирующих лекарства или вызывают понижение запасов конъюгирующих агентов: глюкуронидов, сульфатов, глутатиона.

Заболевания сердца за счет ограничения печеночного кровотока, могут нарушить кинетику лекарств, метаболизм которых лимитируется кровотоком, например, пропранолола (бета-блокатор), верапамила (блокатор кальциевых каналов), лидокаина (местного анестетика, противоаритмического средства).

4. Возраст и пол. У человека выявлены тенденции к замедлению метаболизма при старении. Пол может быть важным для лекарств, метаболизирующихся с участием CYP2D6 (большинство  $\beta$ -адреноблокаторов), экспрессия которого зависит от уровня тестостерона и выше у мужчин. У женщин, показано, выше активность CYP3A4.

В эмбриональном периоде отсутствует большинство ферментов метаболизма лекарств, у новорожденных в первый месяц жизни активность

этих ферментов снижена и достигает достаточного уровня лишь через 1 – 6 месяцев.

*Пути выведения лекарств из организма. Механизмы почечной экскреции и факторы, влияющие на выделение веществ с мочой. Циркуляция лекарственных веществ в организме*

Лекарственные вещества и их метаболиты выводятся из организма через:

- почки (с мочой)
- печень (с желчью)
- легкие (с выдыхаемым воздухом)
- кожу и слизистые оболочки (с секретами экзокринных желез соответствующей локализации: слюной, потом и т.п.)
- молочные железы (с молоком).

#### **Выведение через почки**

Является основным путем экскреции лекарств из организма. Включает 3 процесса: клубочковую фильтрацию, проксимальную канальцевую секрецию и дистальную канальцевую реабсорбцию.

Фильтрация. Фильтрации подвергаются практически все вещества с молекулярной массой менее 20 000 и не связанные с белками плазмы или форменными элементами крови. Скорость фильтрации определяется градиентом давления в клубочках и капсуле почечного канальца, а также количеством функционирующих клубочков. Маркером фильтрационной способности почек является клиренс креатинина, который можно определить лабораторным путем или рассчитать по специальным формулам, например Кокрофта и Голта (*Cockcroft D.W., Gault M.N.*). Для расчета клиренса креатинина по этой формуле необходимо знать только один биохимический параметр – креатинин сыворотки крови, определение которого возможно в любой лаборатории:

Клиренс креатинина (мл/мин) =  $\frac{(140 - \text{возраст [лет]}) \times \text{масса тела [кг]}}{\text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \times 0,8}$  (для мужчин). У женщин результат следует умножить на 0,85.

Для расчета клиренса у детей используется формула Шварца (*Schvarz G.L.*):

Клиренс креатинина (мл/мин) =  $\frac{\text{длина тела (см)} \times K}{\text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \times 11,3}$ , где K – возрастной коэффициент пересчета.

Секреция. Молекулы лекарств, являющихся слабыми кислотами (например, антибиотик бензилпенициллин), или основаниями (например, мочегонное средство триамтерен) выводятся активно в ионизированном состоянии с участием специальных транспортных систем эпителия проксимальных канальцев. Связывание с белками не влияет существенно на процесс секреции. Более важным является конкурентное взаимодействие, возникающее между одновременно выводимыми с помощью такого

механизма, веществами, так как специфичность упомянутых транспортных систем низкая. Такой механизм лежит в основе, как полагают, замедления экскреции бензилпенициллина при его комбинированном назначении с пробеницидом.

**Реабсорбция.** По мере продвижения выводимого вещества по каналцу его концентрация возрастает и может превысить таковую в интерстициальном пространстве и вещество может по градиенту концентраций диффундировать обратно из канальцевой мочи в кровь. Так как диффузия зависит от степени ионизации, то реабсорбцией можно управлять, изменяя рН мочи. Подкисление мочи (например, с помощью хлористого аммония) способствует выведению слабых оснований, подщелачивание (например, с помощью натрия гидрокарбоната) усиливает экскрецию слабых кислот. Это происходит благодаря повышению содержания ионизированных молекул выводимых веществ (см. уравнение Хендерсона-Хассельбаха).

#### **Выведение через печень с желчью**

Таким путем выводятся главным образом конъюгаты лекарственных веществ с глюкуроновой кислотой (например, глюкурониды опиоидного анальгетика морфина, антибиотика хлорамфеникола, эстрогенов комбинированных оральных контрацептивов). При этом следует учитывать, что, попав в просвет 12-перстной кишки, глюкурониды могут подвергаться гидролизу с высвобождением активных веществ, которые могут всасываться обратно в кровоток, что задерживает их выведение и приводит к циркуляции лекарства в организме.

#### **Выведение лекарств через легкие**

Принципиальное значение имеет лишь для выведения из организма летучих жидкостей и газов, применяемых в анестезиологии.

#### **Другие пути выведения**

Отдельные лекарственные средства могут выделяться с секретами экзокринных желез, например, слюнных желез (йодиды), потовых (бромиды), слезными железами (рифампицин), а также экскретироваться во время лактации, молочными железами.

Экскреция такими путями не оказывает существенного влияния на скорость выведения лекарств из организма. Однако, возможность такого выведения лекарственных веществ следует учитывать, например, для предотвращения их нежелательного действия. Так, во время грудного вскармливания, женщинам не следует назначать контрацептивные средства, андрогенные гормоны, снотворные и анксиолитические средства, опиоидные анальгетики, многие противовоспалительные средства, в том числе, аспирин, ряд антибиотиков, противовирусных средств, принимать алкоголь. Выделяясь с молоком, они могут попадать в организм ребенка и приводить к развитию нежелательных эффектов.

*Элиминирование лекарств. Клиренс как интегральный показатель элиминирования. Понятие о периоде полувыведения*

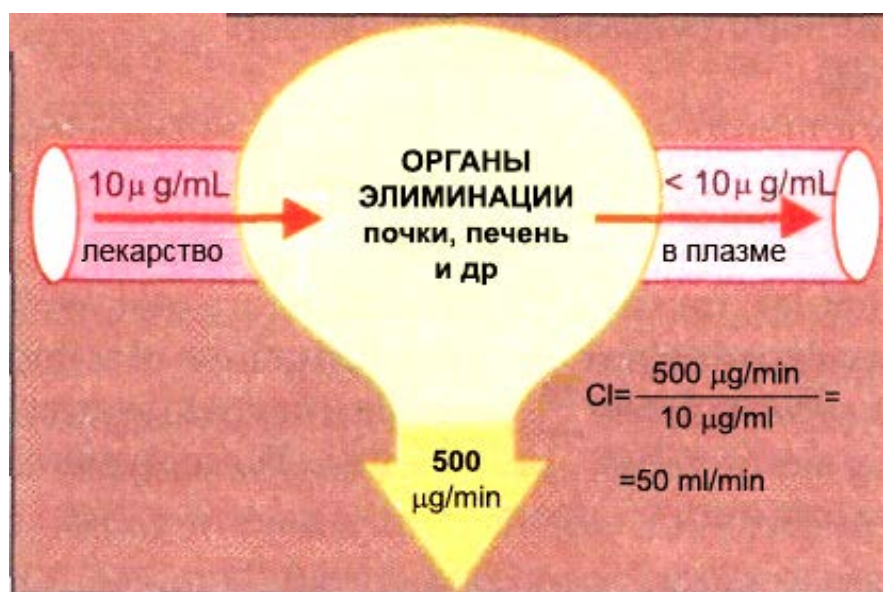
Под элиминированием следует понимать совокупность всех процессов метаболизма и выведения, которые приводят к снижению содержания активной формы лекарственного вещества в организме и его концентрации в плазме крови.

Два основных органа, в которых осуществляется элиминация лекарств – это почки и печень. В почках элиминация осуществляется главным образом путем экскреции. В печени элиминация лекарств осуществляется путем биотрансформации исходного вещества в один или несколько метаболитов и путем экскреции неизмененного вещества с желчью.

К другим органам, элиминирующим лекарства, относятся легкие, кровь, мышцы и любые другие органы, где вещества подвергаются метаболизму или могут выводиться.

Мерой способности организма элиминировать лекарство является клиренс. В простейшем случае **клиренс лекарства (Cl)** – это **отношение скорости элиминации лекарства всеми возможными путями к его концентрации в плазме крови (с):**

$$Cl = \frac{\text{скорость элиминации}}{\text{концентрация в плазме}}$$



По своей сути величина клиренса численно указывает на объем плазмы, который полностью освобождается от лекарства в единицу времени. Понятно, что общий клиренс отражает элиминирование лекарства в каждом из органов элиминации и является суммарной величиной, т.е.  $Cl_{\text{общий(системный)}} = Cl_{\text{почечный}} + Cl_{\text{печеночный}} + Cl_{\text{другими путями}}$ .

Другими показателями, характеризующими процесс элиминации являются константа скорости элиминации ( $K_{el}$ ) и период полувыведения ( $T_{1/2}$ ).

Константа скорости элиминации ( $K_{el}$ ) указывает какая часть вещества элиминируется из организма в единицу времени.

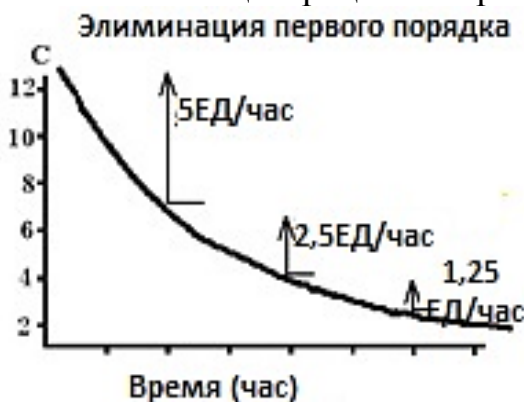
Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) – это время необходимое для снижения концентрации лекарства в плазме крови в процессе элиминации на половину от исходной.

Элиминация первого порядка. Термин «первого порядка» обозначает, что скорость элиминации пропорциональна концентрации вещества, то есть, чем выше концентрация тем большее количество вещества будет элиминировано в единицу времени. По мере снижения концентрации понижается и количество выводимого вещества в единицу времени. В результате концентрация лекарства в плазме крови снижается во времени экспоненциально (см. Рис. ниже).

Лекарственные вещества с кинетикой элиминации первого порядка (а это большинство лекарственных веществ при их применении в терапевтических дозах) характеризуются постоянной величиной периода полувыведения, что может быть использовано для определения времени в течение которого лекарственное вещество может быть полностью удалено из организма. Можно легко подсчитать, что для этого необходимо время равное 4–5 периодам полувыведения.

Элиминация нулевого порядка. Термин «нулевой порядок» обозначает, что скорость элиминации постоянна (в единицу времени элиминируется определенное одинаковое количество вещества) и не зависит от концентрации вещества. Как результат этого концентрация вещества в плазме будет понижаться линейно во времени (см. рисунок ниже). Кинетика элиминации нулевого порядка встречается относительно редко, например в тех случаях если вводимая доза лекарства превышает возможности ферментов, принимающих участие в элиминировании лекарственного средства. Такая ситуация возникает при введении в организм этанола, использовании высоких терапевтических или токсических доз ацетилсалициловой кислоты, противоэпилептического средства фенитоина.

В случае кинетики нулевого порядка понятие периода полуэлиминации утрачивает свой смысл – этот параметр изменяется непрерывно, вместе с изменением концентрации лекарственного вещества в крови.





## ОСНОВЫ ФАРМАКОДИНАМИКИ

Это раздел фармакологии, в котором обсуждаются общие закономерности возникновения фармакологических эффектов лекарств и их зависимость от свойств самого лекарства, условий его применения и особенностей организма пациента.

*Понятие о фармакологическом эффекте. Механизм возникновения первичных фармакологических эффектов. Природа рецепторов. Понятие об агонистах, антагонистах и парциальных агонистах. Возможные механизмы развития конечных (вторичных) фармакологических эффектов.*

Под фармакологическими эффектами понимают количественные, а также качественные изменения структуры и биологических функций организма, возникающие под действием лекарств. Их возникновение связывают с тем, что лекарственные вещества способны к установлению специфического взаимодействия в организме с определенными биологическими субстратами–мишенями. Это первичное взаимодействие лекарственного вещества с биологическими субстратами, которое приводит к развитию конечных (вторичных) клинически значимых эффектов, носит название первичной фармакологической реакции или эффекта.

Роль биологических субстратов для лекарств могут выполнять:

- молекулы неорганических веществ, как эндогенных, например воды (для наркотических газов), меди (для купренила), железа (для дефероксамина), так и экзогенных: ртути, мышьяка (для димеркапрола)
- структурные белки (например, тубулин для колхицина)
- белки-ферменты (например, холинэстераза для антихолинэстеразных средств)
- транспортные белки (например,  $K^+$   $Na^+$  АТФаза для сердечных гликозидов)
- нуклеиновые кислоты (для алкилирующих противоопухолевых веществ)

Однако наиболее важным является взаимодействие лекарств с особыми регуляторными молекулами, играющими исключительно важную роль в обеспечении гомеостаза – рецепторами.

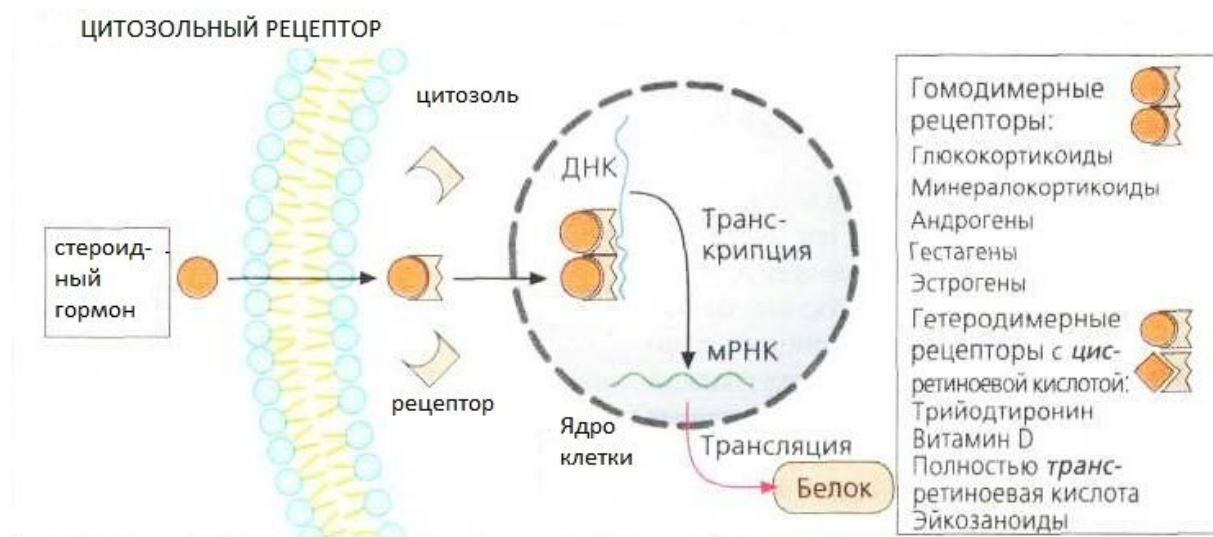
Рецепторы – это специфические макромолекулярные компоненты клеток, проявляющие избирательную чувствительность к определенным химическим соединениям и обеспечивающие узнавание молекулы специфического лиганда и трансдукцию сигнала в ответ. Взаимодействие с ними нейромедиаторов, гормонов и других биологически активных веществ вызывает активацию рецепторов, что сопровождается специфическими изменениями в клетках, и, в конечном итоге, приводит к появлению характерных изменений в организме в целом.

Способность вещества связываться с рецептором называют аффинностью, а его способность вызывать активацию рецептора – внутренней активностью.

От рецепторов следует отличать места инертного связывания – молекулярные компоненты с которыми могут взаимодействовать биологически активные вещества. Например, эстрогены взаимодействуя с эстрогеновыми рецепторами вызывают изменение транскрипции генов. В то же время, эстрогены могут связываться с секс-глобулином в плазме крови (транспортный белок), но это не приводит к какому-либо биологическому ответу, поэтому в данном случае секс-глобулин – инертное место связывания для стероидов.

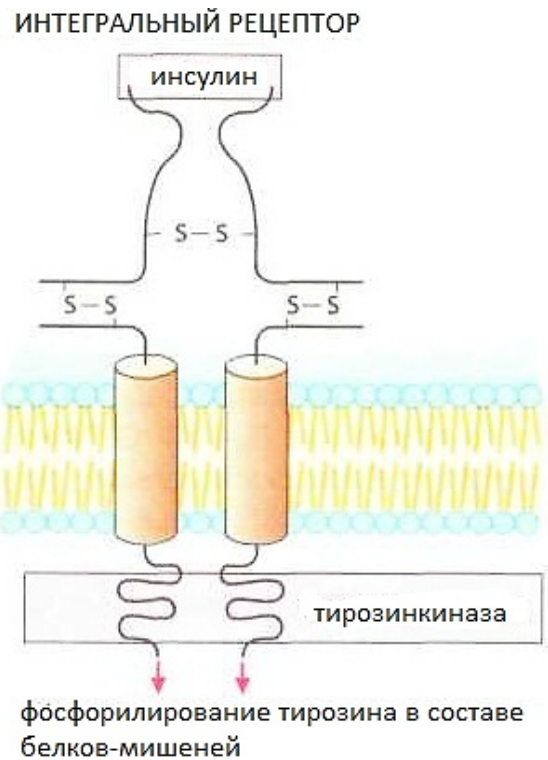
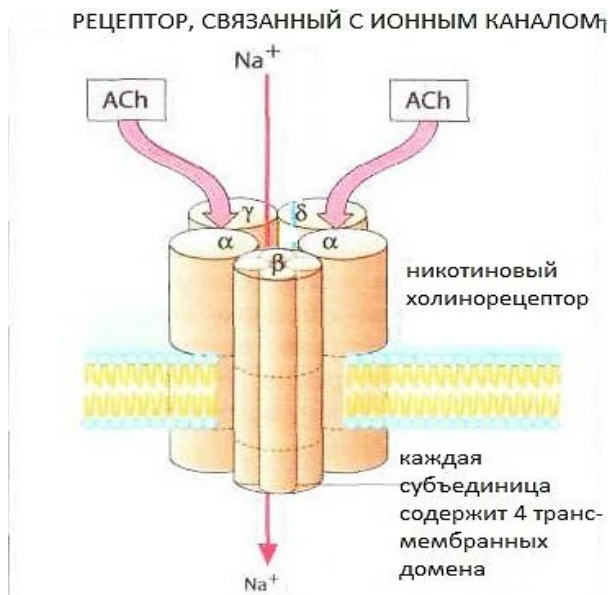
Существуют четыре основных типа таких рецепторов.

**1. Цитозольные рецепторы.** Это рецепторы для веществ, которые хорошо проникают через клеточные мембраны. Взаимодействие с такими рецепторами их естественных лигандов (например, стероидных гормонов), или лекарственных веществ позволяет образующимся комплексам лиганд–рецептор проникать в ядро, где они взаимодействуют с геномом, что вызывает изменение экспрессии генов и, в конечном итоге, приводит к возникновению того или иного эффекта в целом организме.



**2. Рецепторы, локализованные на мембранных ионных каналах** (например, Н-холинорецептор, ГАМК–рецептор). Их активация вызывает изменение ионной проницаемости, что в случае усиления входа в клетки катионов, приводит к деполяризации клеточных мембран, а при повышении входа анионов или выхода катионов, сопровождается гиперполяризацией мембран (см. ниже, рисунок слева).

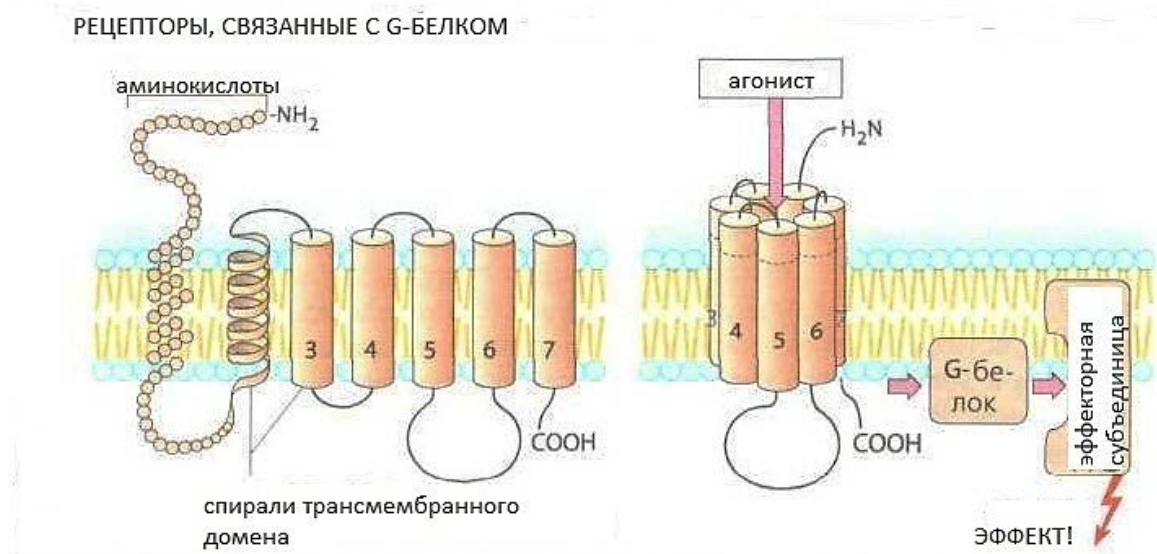




**3. Рецепторы, локализованные на ферментах, связанных с мембранами (интегральные рецепторы).** Примером таких рецепторов может служить рецептор для инсулина. Взаимодействие инсулина с рецепторной субъединицей снаружи клеточной мембраны приводит к активации каталитической субъединицы рецептора, обращенной внутрь клетки.

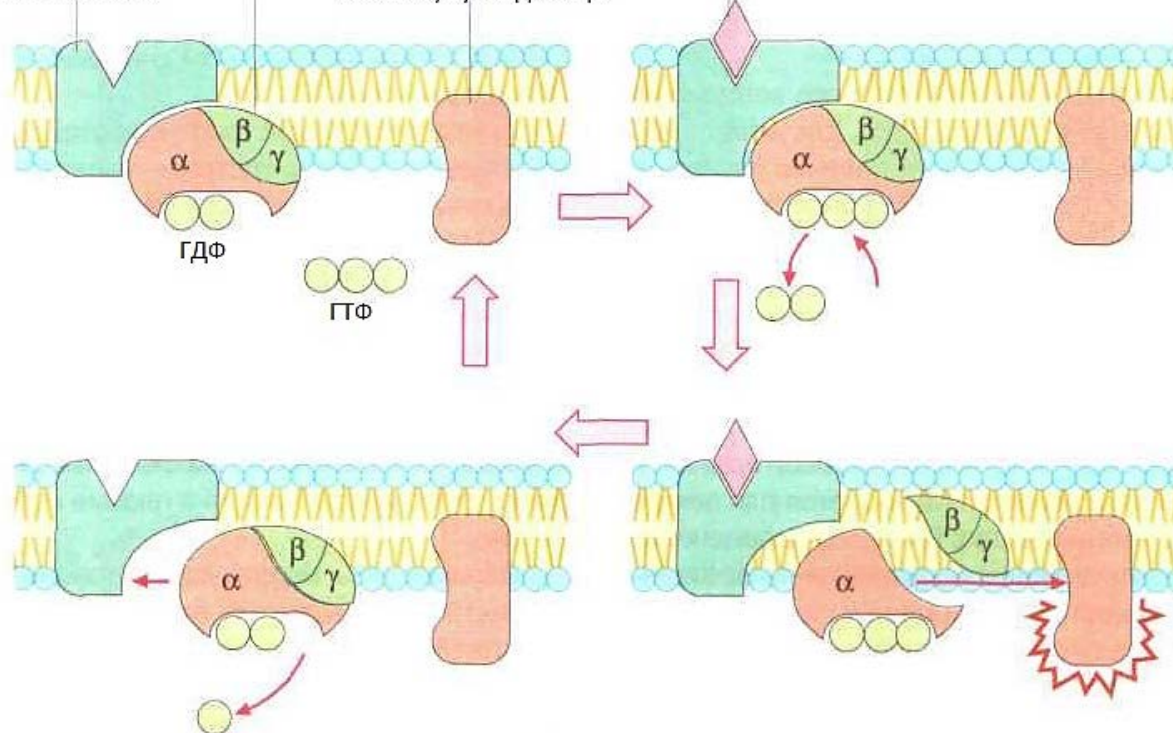
#### 4. Рецепторы, связанные с G-белками

В отличие от интегральных рецепторов, адресная субъединица (с которой собственно связывается лиганд) и каталитическая (эффektorная), представлены различными молекулами, сопряжение между которыми осуществляют специальные гуанилатсодержащие белки (G-белки).



Активация рецепторной субъединицы может вызывать, в зависимости от типа сопрягающего G-белка, или повышение, или понижение активности эффекторной каталитической субъединицы рецептора, обеспечивающей образование «вторичных» мессенджеров – молекул, с участием которых, сигнал, поступивший к клетке извне, трансформируется в ответную реакцию внутри клетки.

Предположительный механизм активации рецепторов, содержащих G-белки, под влиянием агонистов



В качестве эффекторных каталитических субъединиц могут выступать:

Аденилатциклаза. Это фермент, катализирующий гидролиз АТФ с образованием циклического АМФ (цАМФ). Циклический АМФ выполняет функции внутриклеточного вторичного мессенджера: в цитоплазме он связывается с зависимой от него протеинкиназой А, что вызывает распад ее молекулы на рецепторную и каталитическую субъединицы. Рецепторная субъединица поступает в ядро клетки, где влияет на транскрипцию генов, а каталитическая остается в цитоплазме, где обеспечивает фосфорилирование внутриклеточных белков-мишеней. В совокупности это приводит к изменению внутриклеточного метаболизма и формированию физиологического эффекта.

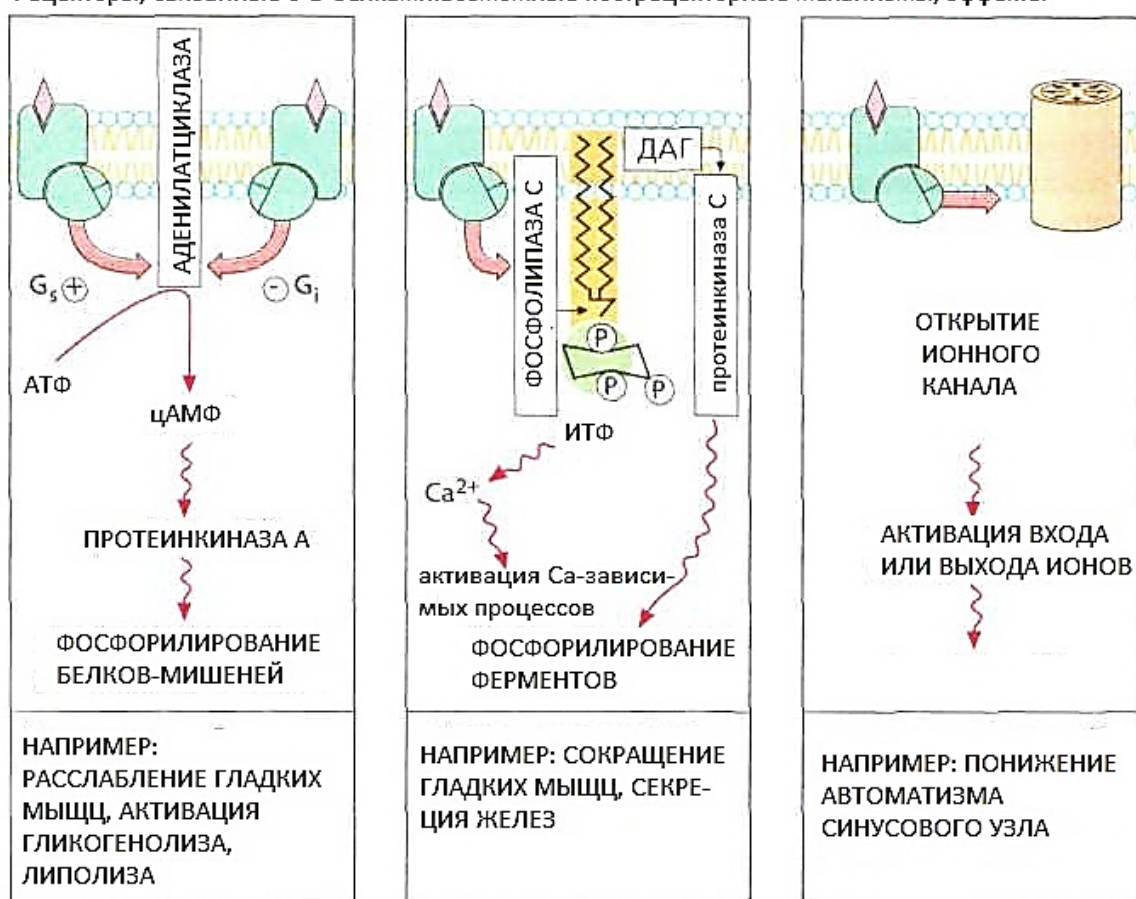
С аденилатциклазой через стимулирующие  $G_s$  белки связаны  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$  – адренорецепторы, дофаминовые  $D_1$  и  $D_5$  рецепторы, гистаминовые  $H_2$  рецепторы, серотониновые  $5\text{-HT}_{4-7}$  рецепторы,  $V_2$  рецепторы вазопрессина; через ингибирующие  $G_i$  белки –  $M_2$ ,  $M_4$  холинорецепторы, дофаминовые  $D_2$  рецепторы,  $\alpha_2$  пресинаптические адренорецепторы, серотониновые  $5\text{-HT}_1$  рецепторы, опиоидные  $\mu$  рецепторы, пуриновые  $P_1$  рецепторы.

Гуанилатциклаза. Это фермент, катализирующий образование циклического ГМФ (цГМФ) из ГТФ. Циклический ГМФ активирует цГМФ-зависимые протеинкиназы, что обеспечивает фосфорилирование белков-мишеней этих ферментов.

С гуанилатциклазой связаны, как полагают, рецепторы для предсердного натрийуретического гормона.

Фосфолипаза С. Это фермент, катализирующий распад мембранного фосфолипида фосфатидилинозитолдифосфата (ФИДФ) до инозитолтрифосфата (ИТФ) и диацилглицерола (ДАГ). Инозитолтрифосфат, диффундируя в цитоплазму, воздействует на внутриклеточные кальцийдепонирующие органеллы и индуцирует высвобождение из них ионов кальция и активацию вследствие этого внутриклеточных кальцийзависимых белков, например кальмодулина. Диацилглицерол вызывает активацию протеинкиназы С, которая осуществляет фосфорилирование внутриклеточных белков – мишеней этого фермента.

Рецепторы, связанные с G-белками: возможные пострецепторные механизмы, эффекты



С фосфолипазой С связаны через G<sub>q</sub> белки α<sub>1</sub>-адренорецепторы, M<sub>1</sub>, M<sub>3</sub> – холинорецепторы, серотониновые 5-HT<sub>2</sub> рецепторы, V<sub>1</sub> рецепторы вазопрессина, ССК<sub>a</sub> рецепторы холецистокинина.

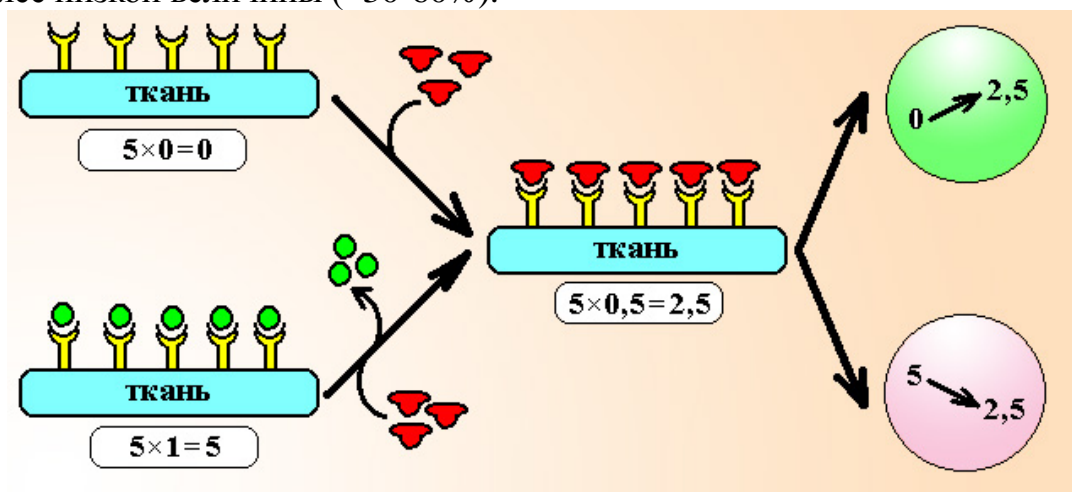
Лекарственные вещества могут взаимодействовать с рецепторами как агонисты, антагонисты или парциальные агонисты.



**Агонисты** – это вещества, которые, связываясь с рецепторами, их активируют, что приводит к развитию физиологического ответа, характерного для данного типа рецепторов (например, морфин по отношению к опиоидным рецепторам). Считают, что их внутренняя активность равна единице (вызывают полный ответ)

**Антагонисты** – это вещества, которые связываются с рецепторами, но их активации не вызывают (внутренняя активность равна нулю). Таким образом они блокируют действие их агонистов и вследствие этого возникновение физиологического ответа, характерного для данного типа рецепторов (например, налоксон для опиоидных рецепторов).

**Парциальные агонисты** – это вещества, которые связываются с рецепторами и вызывают их активацию, однако это не приводит к формированию ответа такой силы как полные агонисты, то есть их внутренняя активность меньше единицы (например, налорфин для опиоидных рецепторов). При определенных обстоятельствах, например, при их комбинированном применении с полными агонистами, они могут ограничивать действие последних. Если парциальный агонист действует на рецепторы которые уже заняты полным агонистом, то он начинает вытеснять агонист из связи с рецептором и занимать его место. Поскольку внутренняя активность парциального агониста ниже – эффект снижается (со 100% ) до более низкой величины ( $\approx 30-60\%$ ).



**Действие парциальных агонистов.** Предположим, что имеется тест-ткань, несущая всего 5 рецепторов. Если рецепторы свободны, ответ ткани равен нулю. После добавления парциального агониста с внутренней активностью 0,5 он будет активировать рецепторы и общий ответ ткани составит  $5 \times 0,5 = 2,5$  ЕД. Если рецепторы уже заняты полным агонистом, ответ ткани максимальный ( $5 \times 1,0 = 5$  ЕД), при добавлении к системе парциального агониста он начинает вытеснять лиганд из связи с рецептором и будет активировать их слабее полного агониста. Общий ответ ткани при этом уменьшится и составит  $5 \times 0,5 = 2,5$  ЕД, т.е. возникнет эффект блокады.

Можно показать, что чем больше изначальное число активированных рецепторов в ткани, тем будет более выражен блокирующий эффект парциального агониста.

**Агонисты-антагонисты** – это вещества, которые одновременно могут взаимодействовать не с одним, а с несколькими типами рецепторов, при этом одни из них активируют, а другие блокируют (например, пентазоцин является агонистом  $\kappa$  и  $\delta$  и антагонистом  $\mu$  – опиоидных рецепторов). Полагают что причиной такого взаимодействия лекарств с рецепторами может быть их не очень высокая аффинность.

**Инверсные агонисты** – это вещества, которые связываются с рецепторами и вызывают эффект обратный тому, который возникает при действии обычного агониста. Т.е. внутренняя активность инверсных агонистов меньше нуля ( $-1,0$ ). Инверсные агонисты не следует путать с антагонистами. Антагонист предупреждает эффект агониста, блокируя рецептор, инверсный агонист – вызывает при взаимодействии с рецептором зеркально противоположный эффект. Примером инверсных агонистов могут служить  $\beta$ -карболины. Диазепам является агонистом бензодиазепиновых рецепторов и вызывает развитие седативного, снотворного, противосудорожного эффектов. Флумазенил – антагонист этих рецепторов, если его ввести в организм пациента, то воспроизвести вышеупомянутые эффекты диазепама не удастся.  $\beta$ -карболины при взаимодействии с бензодиазепиновым рецептором вызывают судороги (эффект, качественно противоположный действию диазепама).

#### **Теории взаимодействия лекарственных веществ с рецепторами.**

*Впервые теория взаимодействия вещества и рецепторов была разработана А.Д. Кларк в 1926-1937 гг. Она получила название **классической оккупационной теории**. Ее основные положения включают:*

- *Взаимодействие вещества и рецептора аналогично взаимодействию двух химических веществ. Имеется прямая пропорциональная зависимость между числом занятых рецепторов и ответом ткани: чем больше рецепторов занято, тем больший ответ ткани.*
- *Каждая молекула рецептора при взаимодействии с лигандом изменяет свою конформацию и передает сигнал на эффектор. При диссоциации комплекса лиганд – рецептор, последний вновь переходит в состояние покоя.*

*Однако, оккупационная теория не могла объяснить действие антагонистов на рецепторы – почему при связывании с лигандом-антагонистом рецепторы не переходят в активное состояние? Кроме того, нельзя было объяснить почему некоторые агонисты при активации всех рецепторов не способны вызвать максимальный эффект.*

*Чтобы решить эти противоречия в 1954 г. Е.Д. Ариенс ввел поправки в теорию А.Д. Кларк и предложил характеризовать каждый лиганд как по аффинности (сродству к рецептору), так и по его внутренней активности. Однако, поправки Е.Д. Ариенс не смогли разрешить всех противоречий: не была ясна природа внутренней активности – почему один лиганд активирует рецептор полностью, а другой лишь на 40%. Что определяет меру внутренней активности? В 1956 г. Р.В. Стефенсон обнаружил еще одно противоречие в теории А.Д. Кларк: он показал, что между числом занятых рецепторов и ответом ткани может быть непропорциональная зависимость – некоторые лиганды могут вызывать полный ответ, активируя менее 100% рецепторов.*

Для того, чтобы решить эти противоречия в 1961 г. W.D. Paton предложил **теорию скорости взаимодействия**. Согласно этой теории характер действия веществ на рецепторы определяется скоростью ассоциации и диссоциации вещества от рецептора. Согласно теории W.D. Paton агонисты – это вещества, которые имеют высокую скорость ассоциации и диссоциации с рецептором. Чем выше эта скорость, тем более активен агонист, тем меньше молекул рецептора ему требуется занять, чтобы вызвать максимальный ответ. Антагонисты – это вещества, которые связываются с рецептором, но крайне медленно освобождают его. Таким образом, сила антагониста будет пропорциональна числу занятых рецепторов, как и в теории A.J. Clark.

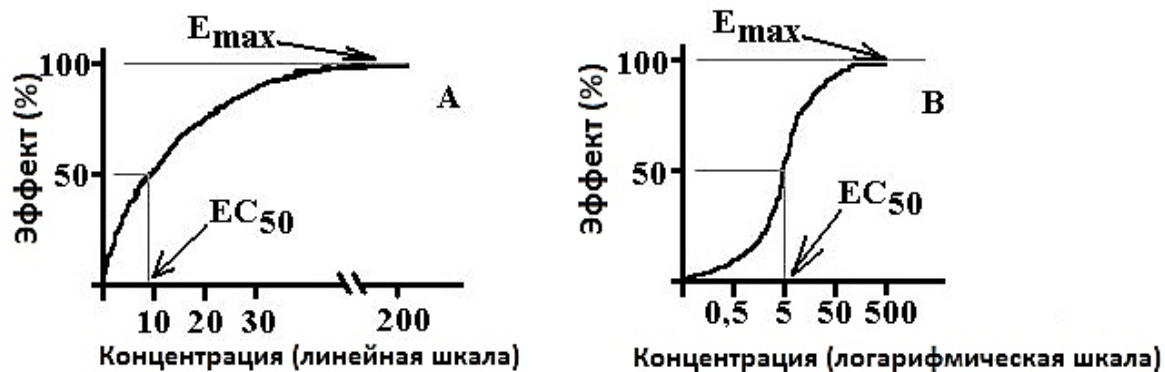
К сожалению, вскоре после создания теории A.J. Clark были обнаружены агонисты с медленной кинетикой связывания и натагонисты с быстрой кинетикой диссоциации.

В 1967 г. A.T. Karlin создает **аллостерическую теорию рецепции**. Согласно этой теории рецептор находится в двух состояниях: активном и неактивном, причем между состояниями существует динамический переход:  $R_i \rightleftharpoons R_a$ . Если вещество взаимодействует преимущественно с активной формой рецептора и стабилизирует его в этом состоянии, то оно является агонистом, если вещество взаимодействует с неактивной формой рецептора – это антагонист. Однако, в теории A.T. Karlin вскоре был обнаружен изъян – установили, что агонисты способны вытеснять антагонисты из связи с рецепторами, т.е. они заведомо способны связываться и с неактивной формой рецептора.

В 1979-1982 гг. E.J. Ariens предложил объединить все теории рецепции. Согласно этой теории при взаимодействии лиганда с рецептором образуется неактивный комплекс лиганд-рецептор (LR), который может обратимо переходить в активированное состояние (LR\*). При этом скорость активации комплекса с агонистом значительно выше, чем скорость активации комплекса с антагонистом. Биологический ответ ткани при этом пропорционален не числу связанных рецепторов, а числу активных комплексов. Таким образом, E.J. Ariens предложил систему перехода:  $L+R \rightleftharpoons LR \rightleftharpoons LR^* \rightleftharpoons L+R^* \rightleftharpoons L+R$ .

Сотношение между концентрацией лекарственного вещества и фармакологическим эффектом. Широта терапевтического действия. Терапевтический индекс. Понятие о терапевтическом коридоре.

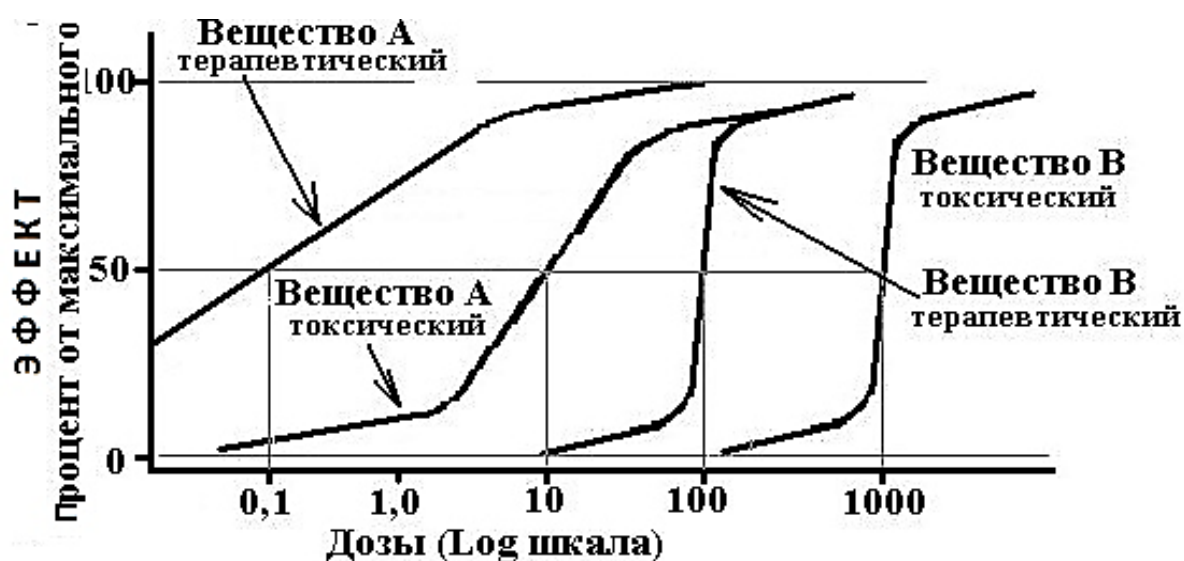
Величина фармакологического эффекта лекарственного вещества зависит от его концентрации в области рецепторов в тканях или органах-мишенях. Эта зависимость носит экспоненциальный (нелинейный) характер и может быть представлена наглядно в виде следующего графиков:



С учетом того, что концентрация лекарственного вещества в области рецепторов определяется количеством введенного в организм лекарства, такая же приблизительно зависимость величины эффекта существует и от дозы лекарственного вещества (т.е. количества вещества введенного в организм).

Анализ подобного рода кривых позволяет определить  $ED_{50}$  ( $EC_{50}$ ) – т.е. дозу (или концентрацию) вещества, в которой лекарство вызывает эффект, равный половине от максимального, а также дозу (концентрацию) превышение которой бесполезно, так как это не приводит к дальнейшему существенному увеличению эффекта –  $ED_{max}$  ( $EC_{max}$ ).

Построив такие графики для терапевтических и токсических эффектов лекарства, можно определить терапевтический индекс и терапевтическую широту и таким образом оценить безопасность лекарства:

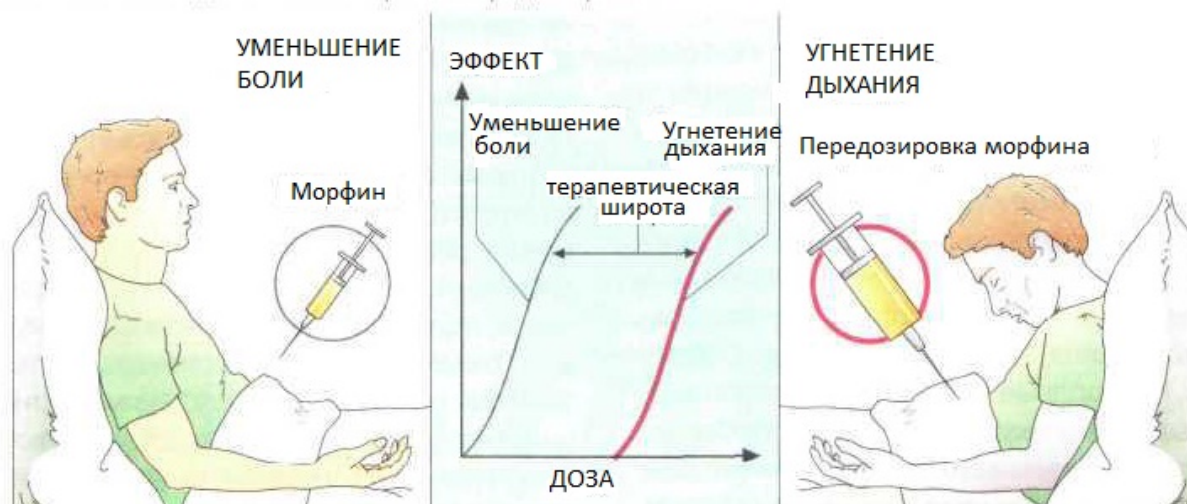


Терапевтический индекс (ТИ) – это соотношение между среднетоксической дозой  $TD_{50}$  (или, чаще,  $LD_{50}$  - установленной в опытах на животных летальной дозой, вызывающей гибель в 50% случаев) и среднетерапевтической (среднеэффективной)  $ED_{50}$ :

$$ТИ = \frac{TD_{50} \text{ (или } LD_{50})}{ED_{50}}$$

Более безопасное вещество, можно ожидать, будет иметь большее значение этого индекса и наоборот. К сожалению вариации наклона кривых «доза-эффект» делают оценку степени безопасности лекарств с помощью определенного таким образом терапевтического индекса не всегда корректной. Например, как следует из данных представленных на рисунке, ТИ вещества А равен 100, ТИ для вещества В равен 10. То есть, если судить по значению терапевтических индексов вещество А, можно думать, более безопасное. Однако на рисунке видно, что токсические эффекты при применении вещества А начинают проявляться раньше, чем оно вызывает полумаксимальный терапевтический эффект. Для вещества В токсические концентрации выше терапевтических.

Терапевтическая широта описывает диапазон доз между минимальной терапевтической и максимальной переносимой токсической концентрациями вещества. Является более клинически уместным для оценки безопасности лекарств, так как устанавливает верхнюю и нижнюю границу допустимых колебаний концентраций лекарственного вещества в крови.



#### *Дозы лекарственных средств*

Разовая доза – количество лекарственного средства на один прием.

Суточная доза – количество лекарственного средства на прием в течение суток.

Курсовая доза – доза лекарственного средства на курс лечения.

Пороговая (минимально действующая) доза - минимальная доза в которой лекарственное средство проявляет фармакотерапевтическую активность.

Высшая разовая терапевтическая доза – доза лекарственного средства, применяемая при недостаточной выраженности терапевтического эффекта средней терапевтической дозы.

Токсическая доза – доза, в которой лекарственное средство вызывает опасные для организма токсические эффекты

*Зависимость действия лекарственных веществ от их структуры, физико-химических свойств, лекарственной формы и путей введения. Проблема биоэквивалентности лекарств.*

#### 1. Химическая структура. Определяет:

- тип биосубстрата, с которым вещество может взаимодействовать. Например, для соединений общей формулы:  $N-(CH)_n-N$ , где  $n=6$ , характерно ганглиоблокирующее действие. Такие вещества взаимодействуют с  $H$ -холинорецепторами нервного типа ( $H_n$ -холинорецептор). Если  $n = 10$  или  $18$ , то вещества оказывают мышечно-расслабляющее действие, т.е., взаимодействуют с  $H$ -холинорецепторами мышечного типа ( $H_m$ -холинорецептор)



- конфигурацию молекул вещества и тем самым его способность взаимодействовать с рецептором определенного типа. Так, например, S (–) энантиомер карведилола является активным бета-блокатором, в то же время R (+) изомер – в 100 раз более слабый
- характер устанавливаемых с биологическим субстратом связей и таким образом продолжительность действия. Например, альфа-адреноблокатор феноксibenзамин образует ковалентные связи с компонентами альфа-адренорецептора и действует в связи с этим более длительно по сравнению с другим альфа-адреноблокатором фентоламином, который связывается с альфа-рецепторами нековалентно.

2. Физико-химические свойства лекарственного вещества. Определяют его кинетику, и, следовательно, его концентрацию в области взаимодействия с биологическим субстратом. При этом имеют значение:

- размеры молекул и их полярность
- степень ионизации вещества
- соотношение его липофильных и гидрофильных свойств

3. Лекарственная форма. Определяет скорость высвобождения лекарственного вещества. В зависимости от лекарственной формы одно и то же вещество может поступать в общий кровоток с разной скоростью. Так, в ряду: водный раствор, суспензия, порошок, таблетка, – скорость поступления активной субстанции в кровь убывает. Имеет значение также размеры частиц, характер эксципиентов и т.п. Если лекарственные средства, содержащие одинаковые дозы одного и того же лекарственного вещества, демонстрируют одинаковую фармакокинетику, то о таких лекарственных средствах говорят, что они биоэквивалентны. Биоэквивалентность обеспечивает взаимозаменяемость лекарственных средств.

4. Пути введения. Биодоступность и скорость поступления лекарства в общий кровоток варьирует в зависимости от путей введения, что может оказать влияние на действие лекарств. Например, в ряду: в/в, в/мыш, п/к, – скорость поступления лекарственного вещества в кровоток убывает. То же наблюдается в ряду: под язык, внутрь, на кожу.

*Взаимодействие лекарственных веществ. Синергизм. Антагонизм. Лекарственная несовместимость.*

Взаимодействие лекарственных веществ наблюдается при их одновременном назначении. При этом может иметь место:

- синергизм
- антагонизм
- лекарственная несовместимость

1. Синергизм – это такой вид взаимодействия лекарств, при котором эффект комбинации превышает эффекты каждого из веществ в отдельности.

Различают суммирование (эффект комбинации равен простой сумме эффектов каждого из взаимодействующих веществ в отдельности) и

потенцирование (конечный эффект комбинации превышает сумму эффектов каждого вещества в отдельности). О потенцировании чаще всего говорят, если одно из веществ вызывает лишь незначительный эффект или не вызывает его вовсе, как например антимикробный эффект комбинации амоксициллина (бета-лактамного антибиотика) и клавулановой кислоты (ингибитора бета-лактамаз, не обладающего антимикробным действием).

2. Антагонизм – это такой вид комбинированного действия, когда лекарственные вещества, при применении их в комбинации, ослабляют действие друг друга.

Если антагонизм обусловлен непосредственным взаимодействием веществ между собой, то такой антагонизм называют химическим или антидотизмом. Например протамин прекращает действие антикоагулянта гепарина, непосредственно взаимодействуя с ним и инактивируя его.

Различают прямой(фармакологический) и косвенный(физиологический) антагонизм.

Прямой (фармакологический) – антагонизм между веществами, которые действуют на одни и те же рецепторы (субстраты). Например, антагонизм между М-холиномиметиком пилокарпином и м-холиноблокатором атропином.

Может быть конкурентным (обратимым) и неконкурентным (необратимым).

При конкурентном антагонизме проявление антагонизма изменяются в соответствии с изменением концентраций антагонистов. Другими словами, это такой антагонизм, который может быть преодолен повышением концентрации взаимодействующих веществ. При неконкурентном антагонизме такая закономерность отсутствует.

Косвенный (или физиологический) антагонизм – это антагонизм между веществами, которые действуют на разные рецепторы. Например, между М-холиномиметиком пилокарпином, действующем на М-холинорецепторы круговой мышцы радужки и вызывающем сужение зрачка, и адреномиметиком адреналином, оказывающем влияние на альфа-адренорецепторы радиальной мышцы радужки и вызывающем расширение зрачка.

3. Лекарственная несовместимость. Это нежелательное взаимодействие между лекарствами при их одновременном назначении.

Различают фармацевтическую и фармакологическую несовместимость.

1. Фармацевтическая. Нежелательное взаимодействие между веществами физического, физико-химического или химического характера, проявляющееся при приготовлении лекарственных средств до их введения в организм, например, при смешивании в одном шприце.

2. Фармакологическая несовместимость. Это нежелательное взаимодействие лекарственных веществ в организме. Проявляется ослаблением терапевтического действия или усилением токсического.

По своей природе может быть фармакокинетической или фармакодинамической.

1. Фармакокинетическая. Возникает вследствие неблагоприятного изменения фармакокинетики взаимодействующих веществ на этапе:

- всасывания (например лекарственные средства железа будут затруднять абсорбцию тетрациклинов)
- транспорта и распределения (одновременное назначение сульфаниламидных средств и неодикумарина приводит к вытеснению последнего из его связи с белками плазмы крови, что сопровождается повышением концентрации неодикумарина в крови и может привести к чрезмерному антикоагулянтному эффекту и кровотечению)
- биотрансформации (одновременное назначение индукторов или ингибиторов ферментов, принимающих участие в биотрансформации лекарств, с лекарственными веществами, которые являются субстратами этих ферментов). Например, одновременное применение макролидных антибиотиков эритромицина, кларитромицина, или противогрибковых средств кетоконазола, итраконазола с антигистаминными средствами терфенадином, астемизолом, риск проаритмогенного действия последних заметно повышается вследствие замедления их метаболизма
- выведения (фуросемид усиливает выведение многих лекарственных веществ и таким образом прекращает их действие).

2. Фармакодинамическая несовместимость – нежелательное взаимодействие проявляется вследствие того, что одно вещество изменяет фармакодинамику другого.

Например, средство для наркоза галотан повышает чувствительность миокарда к катехоламинам, вследствие чего их введение во время галотанового наркоза может вызвать фибрилляцию сердца.

*Действие лекарств при их повторном введении. Материальная и функциональная кумуляция, привыкание, тахифилаксия. Психическая и физическая лекарственная зависимость. Медицинские и социальные аспекты наркоманий.*

При повторных введениях лекарственных веществ могут иметь место следующие явления:

- кумуляция
- привыкание
- лекарственная зависимость
- сенсibilизация.

1. Кумуляция. Проявляется повышением интенсивности реакции организма на повторное введение лекарства.

Может быть обусловлена накоплением лекарственного вещества в организме (материальная кумуляция), что имеет место, например, при повторных введениях сердечных гликозидов без учета коэффициента их элиминации, или накоплением эффекта (функциональная кумуляция),

возникающем, например, при повторных введениях ингибиторов ферментов с необратимым типом действия.

2. Привыкание (толерантность). Это снижение интенсивности реакции организма на повторное введение лекарства.

Главной причиной привыкания является:

- повышение скорости инактивации лекарственного вещества в организме вследствие индукции микросомальных ферментов печени (например, при повторных введениях противосудорожного средства фенobarбитала),
- или, реже, понижением числа или снижением чувствительности (десенситизации) рецепторов к лекарственному веществу (с этим связывают снижение эффективности нитратов и бета-2 адреностимуляторов при их непрерывном повторном введении в организм).

Если привыкание возникает при введении лекарства через короткие интервалы времени (минуты, часы – до одних суток), а при ведении через большие интервалы эффект сохраняется в полном объеме, такое привыкание называется **тахифилаксией**. Это имеет место, например, при назначении симпатомиметического средства эфедрина и обусловлено истощением запасов медиатора норадреналина в симпатических окончаниях.

3. Лекарственная зависимость. Это появление труднопреодолимого стремления к повторному приему лекарства. Развивается чаще к веществам, вызывающим эйфорию или оказывающим психостимулирующее действие. Различают психическую и физическую зависимость. Физическая зависимость характеризуется наличием абстиненции (синдрома отмены), когда прекращение приема лекарства, вызвавшего лекарственную зависимость, вызывает появление симптомов, часто противоположным тем, ради возникновения которых лекарство принимается, например дисфории вместо эйфории, бессонницы вместо сна, а введение лекарства в организм устраняет эти нарушения.

4. Сенсibilизация. Это повышение чувствительности организма к лекарству при его повторных введениях, вследствие изменения иммунологического статуса организма (появления антител или сенсibilизированных лимфоцитов).

*Значение индивидуальных особенностей организма для действия лекарственных веществ. Половые и возрастные различия в действии лекарств и причины их обуславливающие. Дозирование лекарств в зависимости от возраста. Применение лекарств у женщин во время беременности и лактации. Влияние генетических и патологических состояний организма на проявление фармакологического эффекта.*

Действие лекарств зависит не только от свойств самого лекарства, но и от особенностей организма пациента.

**1. Возраст.** У детей первых лет жизни и людей старческого возраста повышена чувствительность к фармакологическому действию лекарств. Это отражает особенности всасывания, распределения и элиминации веществ, а также различия в реактивности организма, характерные для данных возрастных групп. Поэтому для детей и стариков дозы лекарств как правило ниже, чем у взрослых. Высшие разовые и суточные дозы ядовитых и сильнодействующих лекарств для детей приведены в Фармакопее, для остальных лекарств их можно рассчитать по специальным формулам, учитывающим разницу в массе или возрасте ребенка и взрослого, например:

$$D_{\text{дети}} = \frac{\text{возраст(лет)}}{20} \times D_{\text{взрослые}} - \text{формула Диллинга}$$

$$D_{\text{дети}} = \frac{\text{возраст(лет)}}{\text{возраст(лет)} + 12} \times D_{\text{взрослые}} - \text{формула Янга}$$

$$D_{\text{дети}} = \frac{\text{масса(кг)}}{70} \times D_{\text{взрослые}}$$

Для более точного определения дозы по последней формуле было предложено учитывать еще и «дозовый фактор»( $D_f$ ):

$$D_{\text{дети}} = \frac{\text{масса(кг)}}{70} \times D_f \times D_{\text{взрослые}}$$

Величину  $D_f$  определяют с учетом возраста ребенка:

Возраст, лет	$D_f$
0–1	1,8
1–2	1,6
2–6	1,4
6–10	1,2

Предложена также формула, которая определяет величину дозы исходя из площади поверхности тела ребенка:

$$D_{\text{дети}} = \frac{\text{ППТ(м}^2\text{)}}{1,72} \times D_{\text{взрослые}}$$

в данной формуле ППТ – площадь поверхности тела, которая может быть определена по формуле Дюбуа:

$$\text{ППТ(м}^2\text{)} = \text{MT}^{0,425} (\text{кг}) \times \text{P}^{0,725} (\text{см}) \times 0,007184$$

(ППТ – площадь поверхности тела, МТ – масса тела, Р – рост).

**2. Пол.** Большой разницы в фармакокинетике и фармакодинамике лекарств в мужском и женском организме нет. Более важным являются особенности женского организма, связанные с их фертильными функциями, а именно беременностью и периодом грудного вскармливания. Не следует назначать в это время лекарственные средства, которые оказывают неблагоприятное влияние на организм развивающегося ребенка и привести к нежелательным последствиям. При угрозе здоровью или жизни матери следует тщательно взвесить риск и пользу, прежде чем назначить то или иное лекарство.

**3. Генетические факторы.** Особенно важное значение имеют особенности генетического статуса, которые определяют активность ферментов, принимающих участие в биотрансформации лекарств. У

некоторых людей имеется генетически обусловленная низкая активность ферментов этого типа (ферментопатия). При наличии ферментопатии на многие лекарства возникают атипичные реакции не всегда безопасные для организма.

Наиболее изученными и распространенными являются следующие виды ферментопатий:

недостаточность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (при этом повышена чувствительность к действию веществ, обладающих высоким окислительно-восстановительным потенциалом, таким как противомаларийные средства, левомецитин, сульфаниламиды и некоторые другие. Их введение вызывает гемолиз эритроцитов и возникновение желтухи).

недостаточность глутатион редуктазы (проявляется повышенной чувствительностью к тем же веществам и также сопровождается гемолизом и желтухой)

недостаточность метгемоглобин редуктазы (проявляется повышенной чувствительностью к веществам—метгемоглобинообразователям, например, натрия нитропруссиду, другим нитритами, введение которых приводит к избыточному повышению содержания метгемоглобина, что может привести к гипоксии тканей).

недостаточность УДФ-глюкуронил трансферазы (введение веществ, метаболизирующихся путем конъюгации с глюкуроновой кислотой, может нарушить глюкуронизацию эндогенных метаболитов, таких например, как билирубин, что может привести к повышению содержания в крови прямого билирубина и развитию желтухи, кожного зуда).

недостаточность N-ацетилазы (ацетилирование играет важную роль в инаktivации таких лекарств, как сульфаниламиды, а также противотуберкулезного средства изониазида. Замедление этого процесса может привести к избыточному накоплению этих лекарственных веществ в организме и проявлению их токсического действия).

недостаточность псевдохолинэстеразы (при этом замедляется процесс инаktivации сукцинилхолина, что сопровождается резким увеличением продолжительности нервно-мышечного паралича, вызываемого этим веществом. Замедляется также гидролиз и других сходных с ним эфиров, например прокаина).

недостаточность каталазы (при этом распад перекиси водорода замедляется, она утрачивает способность вспениваться и ее антисептические свойства не проявляются).

#### **4. Патологические состояния.** Особое значение имеют:

сенсibilизация организма и изменение его иммунологического статуса. Реакцию на введение лекарства при этом трудно прогнозировать

наличие патологии печени или почек. При заболеваниях, которые сопровождаются нарушением структуры и функции этих органов отмечается замедление элиминирования многих лекарств, что может приводить к превышению допустимых концентраций лекарства в организме

действие некоторых лекарств может проявляться только в условиях патологии. Например, пенициллин проникает в ЦНС только при воспалении мозговых оболочек, ацетилсалициловая кислота снижает только повышенную температуру тела.

*Нежелательное действие лекарственных веществ. Побочные реакции аллергической и неаллергической природы. Синдром отмены. Токсическое действие лекарств. Эмбриотоксичность. Тератогенность. Мутагенность. Канцерогенность.*

**Нежелательное действие** – это все эффекты кроме основного, которые наблюдаются в организме при применении лекарств в обычных терапевтических дозах. Согласно Закону РБ «О лекарственных средствах» различают побочную и нежелательную реакцию лекарственного средства. **Побочная реакция (ПР)** – непреднамеренная реакция организма человека, возникающая при медицинском применении лекарственного средства в соответствии с инструкцией по медицинскому применению и (или) листком-вкладышем. **Нежелательная реакция (НР)** – любая непреднамеренная отрицательная реакция организма человека, связанная с применением лекарственного средства и предполагающая наличие взаимосвязи с применением лекарственного средства (не описана в инструкции по медицинскому применению). В англоязычной медицинской литературе используются термины «побочные реакции» (неблагоприятные реакции - adverse reactions) и «побочные эффекты» (неблагоприятные эффекты - adverse effects). Термины «побочные эффекты» (adverse effects) и «побочные реакции» (adverse reactions) в англоязычной медицинской литературе взаимозаменяемы, за исключением того, что об эффектах говорят с точки зрения ЛС, а о реакциях - с точки зрения пациента. Согласно определения ВОЗ: **«Побочный эффект** – любой непреднамеренный эффект лекарственного средства, развивающийся при использовании его у человека в обычных дозах и обусловленный его фармакологическими свойствами».

По своей природе побочное действие может быть аллергическим и неаллергическим.

**Побочные реакции (эффекты) неаллергической природы.** Весьма разнообразны по своему характеру, имеют неодинаковую выраженность и различную продолжительность, но имеют общее свойство - их появление у конкретного пациента может быть спрогнозировано, так как все они являются следствием фармакологических свойств данного лекарства. Снижение дозы лекарственного средства как правило приводит к ослаблению таких реакций.

Различают:

**Побочные эффекты (реакции), возникновение которых обусловлено тем же механизмом, что и основной терапевтический эффект лекарственного средства.** Например, м-холиноблокатор атропин, благодаря антисекреторному действию, используется для лечения

пептической язвы, но при этом, как следствие этого же фармакологического механизма, проявляется сухость слизистой оболочки полости рта, кожи.

**Побочные эффекты (реакции), возникновение которых обусловлено иными механизмами, отличными от тех, которые лежат в основе терапевтического действия лекарства.** Например, антибиотик из группы макролидов эритромицин вызывает усиление перистальтики кишечника, воздействуя на так называемые мотилиновые рецепторы в гладкой мускулатуре, что никак не связано с его антимикробными свойствами.

**Побочные эффекты (реакции), представляющие собой непрямые последствия основного действия лекарственных средств.** К таким реакциям относят суперинфекцию, которая может развиться в результате угнетения нормальной микрофлоры при применении, например, тетрациклина или других антибиотиков широкого спектра действия.

**Токсические эффекты (реакции).** Это опасные для жизни нарушения функций или структуры органов или тканей в результате применения лекарств в количествах, превышающих оптимальные для конкретных условий дозы. Обусловлены как правило чрезмерным проявлением основного терапевтического или нетерапевтического действия лекарств. Например, развитие комы при применении барбитуратов, кровотечений – при лечении антикоагулянтами, нейротоксического действия – при применении аминогликозидных антибиотиков без учета нарушенной функции почек, и т. п.

**Синдром отмены.** Нежелательные изменения, возникающие в организме, вызванные внезапным прекращением дальнейшего поступления лекарственного вещества после более или менее продолжительного его применения. Проявляется двояко:

1.Обострением симптомов заболевания, по поводу которого данное лекарственное средство назначалось – так называемый синдром отдачи, рикошета, rebound syndrom. Имеет место, например при отмене снотворных из группы барбитуратов (проявляется бессонницей, кошмарными сновидениями и т.п.), антигипертензивного средства клонидина (усугублением гипертензии, симпатической гиперактивностью), бета-блокаторов (обострением симптомов стенокардии или повышением АД).

2.Недостаточностью функции органов после прекращения приема лекарств, которые подавляют систему прямых и обратных связей, обеспечивающих поддержание функций данного органа. Часто наблюдается при быстрой (внезапной) отмене глюкокортикоидов. Длительное введение экзогенных глюкокортикоидных средств, подавляет выработку кортикотропина, в результате ослабляется его стимулирующее влияние на кору надпочечников, что приводит к их атрофии. Внезапное прекращение введения извне глюкокортикоидов вызовет острую надпочечниковую недостаточность.

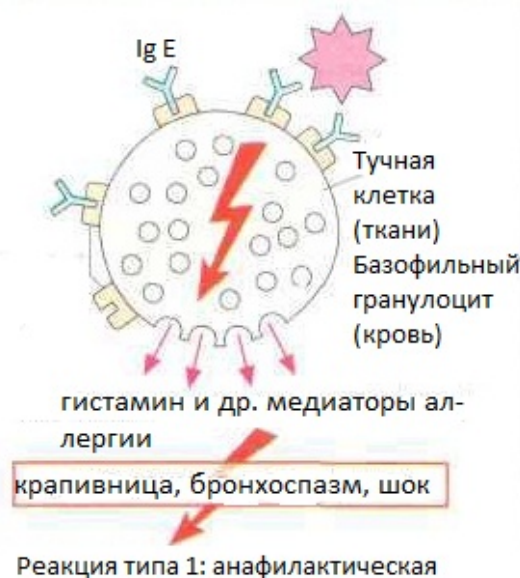
**Побочные реакции аллергической природы.** Это появление нежелательных реакций, обусловленных тем, что лекарственные средства могут активировать иммунную систему в нежелательном направлении.



Аллергическое действие мало зависит от фармакологических свойств и дозы лекарства. Эффекты определяются типом иммунного ответа. Обычно они требуют отмены лекарственного средства.

Различают четыре типа аллергических реакций:

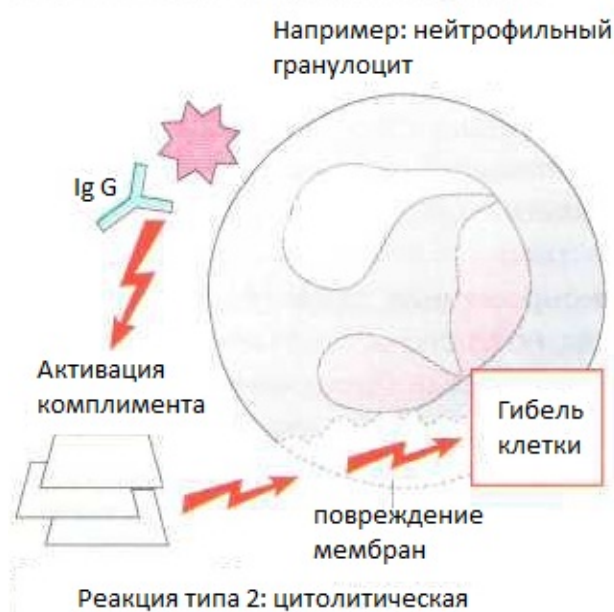
**1. Анафилактические.** Обусловлены образованием реагиновых антител (IgE), которые фиксируются на тучных клетках.



При повторном воздействии, лекарственное вещество связывается с антителами на поверхности тучных клеток, инициирует таким образом выброс гистамина, серотонина, лейкотриенов, простагландинов и других биологически активных веществ, что приводит к появлению крапивницы, зуда, ангионевротического отека, ринита, астмы, анафилактического шока. Проявления этой реакции возникают немедленно после контакта с аллергенными средствами, поэтому

эти реакции называются реакциями немедленного типа.

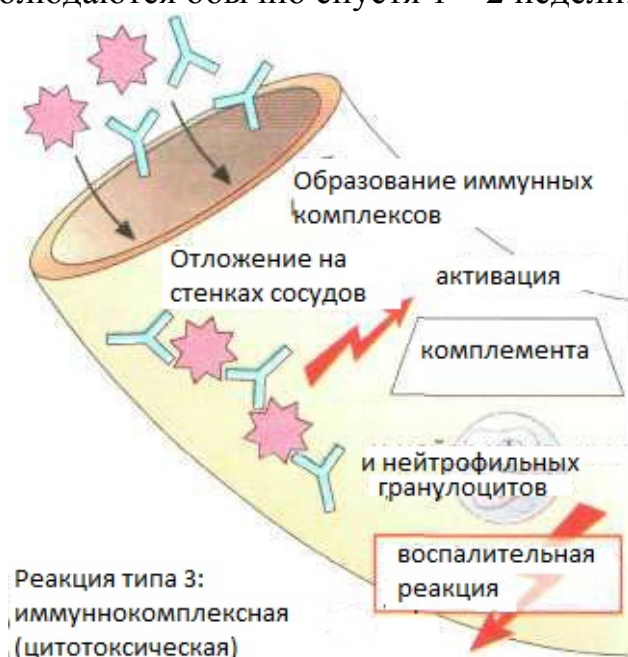
**2. Цитолитические реакции.** Как антиген в данном случае выступает комплекс лекарственного вещества с компонентами клеток тканей. При повторном введении лекарства, реакция антиген-антитело возникает на поверхности клеток и происходит их разрушение (цитолитиз). Проявляется тромбоцитопенией, агранулоцитозом, гемолизом, повреждением органов.



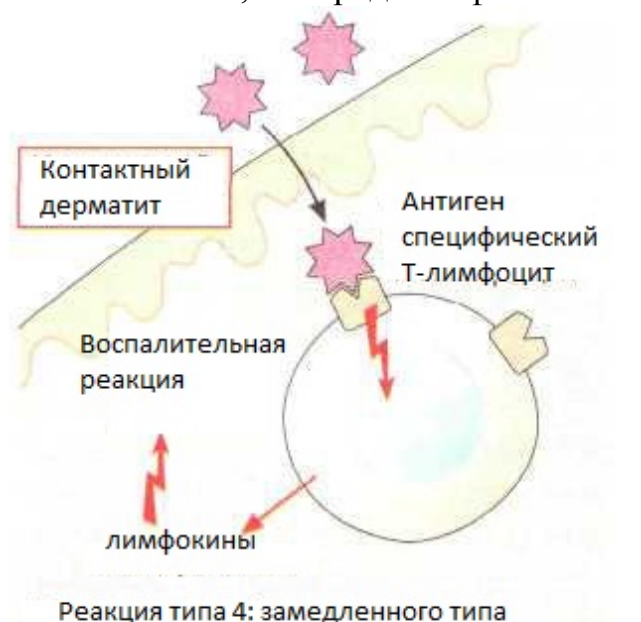
**3. Цитотоксические (иммуннокомплексные) реакции.** Опосредованы циркулирующими антителами.

Комплекс антиген-антитело преципитирует на эндотелии сосудов, вызывая сильное деструктивное воспаление. Оно проявляется сыпью,

сывороточной болезнью (лихорадка, артралгия, лимфаденопатия), узелковым периартериитом, синдромом Стивенса-Джонсона. Эти реакции наблюдаются обычно спустя 1 – 2 недели.



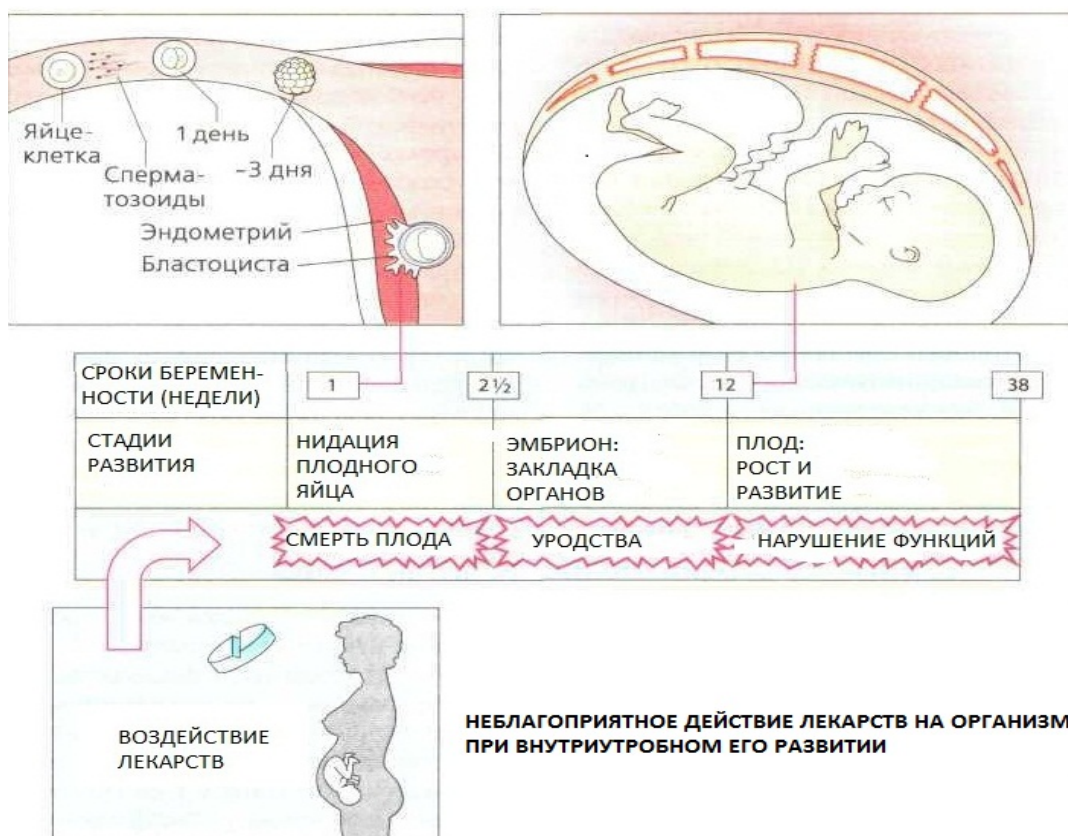
**4. Клеточно опосредованные.** Опосредованы через образование сенсibilизированных Т-клеток. При контакте с антигеном эти клетки выделяют лимфокины, которые привлекают в этот регион гранулоциты и запускают воспалительную реакцию по типу контактного дерматита, различных сыпей, лихорадки и фотосенсибилизации.



**Идиосинкразия.** Необычные реакции на введение лекарств, обусловленные чаще всего ферментопатиями.

**Эмбриотоксичность.** Неблагоприятное влияние лекарства на организм при внутриутробном его развитии.

**Тератогенность.** Неблагоприятное действие лекарства на организм при внутриутробном его развитии, приводящее к появлению уродств – грубых анатомических дефектов и пороков развития.



Можно выделить 3 периода при внутриутробном развитии организма.

*I период – предимплантационного развития. Продолжается в течение 5-6 дней после оплодотворения и до внедрения бластоциты в децидуальную оболочку матки. В этот период повреждающее действие лекарства приводит как правило к прекращению дальнейшего развития беременности.*

*II период – имплантации, органогенеза, плацентации - продолжается первые 12 недель. В этом периоде происходит развитие органов, так что неблагоприятное действие лекарственного средства может проявиться в появлении анатомических дефектов и пороков развития. Наиболее чувствительными к такому действию лекарств является 3-7 недели беременности.*

*III период – плодный – начинается с 12 недели беременности и продолжается до ее окончания. Тератогенное действие не характерно, за исключением аномалий развития половых органов у плодов женского пола под влиянием андрогенных средств. Неблагоприятное действие лекарств в этом периоде внутриутробного развития обозначается как фетотоксическое. Наиболее чувствительными являются 18-22 недели беременности. Фетотоксическое действие в этом периоде может проявиться нарушениями гемопоэза, гормональными сдвигами, и др.*

**Мутагенность.** Неблагоприятное влияние лекарства на клетки, которое приводит к изменению генотипа и передаче по наследству измененных свойств.

**Канцерогенность.** Нежелательное действие лекарств на организм, которое приводит к появлению в организме опухолей.

## ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

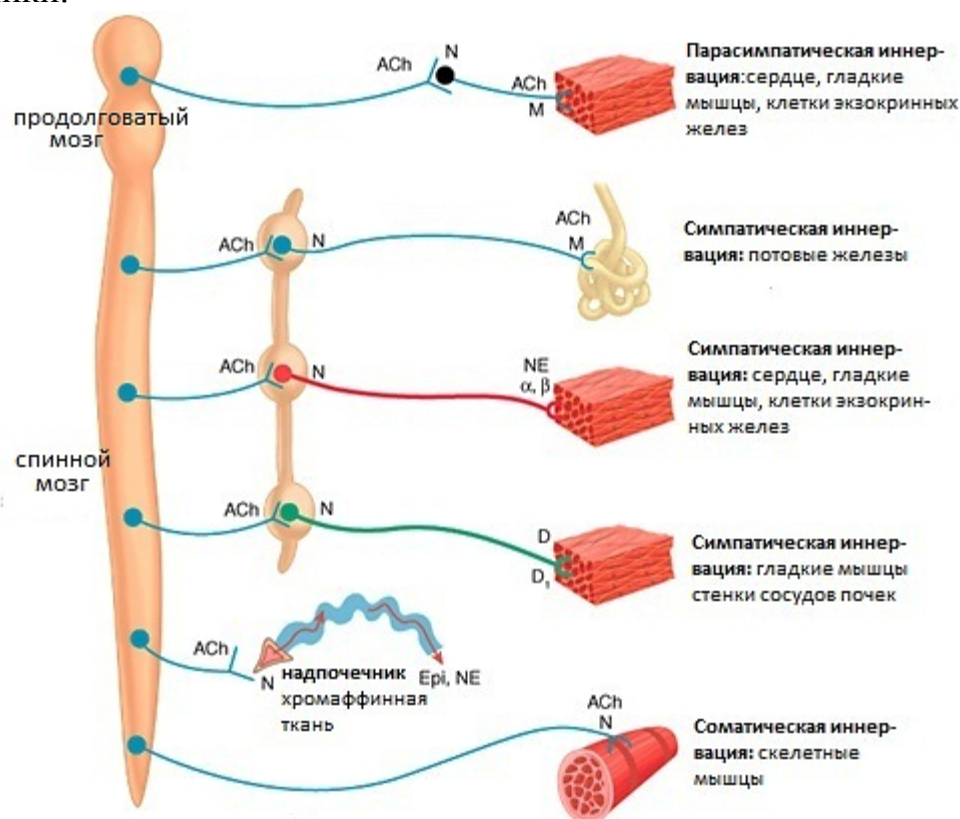
### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

*Структурно – функциональные особенности вегетативной и соматической иннервации. Симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы. Понятие о метасимпатической иннервации.*

Значительная часть лекарственных веществ оказывает свое действие на функции периферической нервной системы.

Периферическая нервная система состоит из двух отделов: афферентного (чувствительного) и эфферентного (двигательного). По афферентным нервным проводникам импульсы от исполнительных органов идут в ЦНС, по эфферентным нервным проводникам – от ЦНС к внутренним органам.

В эфферентном отделе выделяют соматические и вегетативные нервные проводники.



Соматические проводники иннервируют скелетную мускулатуру, состоят из одного нейрона. Тела соматических нейронов располагаются в передних рогах спинного мозга. Соматическая иннервация является произвольной, т.е. усилием воли мы обычно можем легко контролировать тонус скелетной мускулатуры.

Вегетативные нервные проводники иннервируют внутренние органы, состоят из двух нейронов. Вегетативная нервная система является



автономной, т.е. усилием воли ее активность изменить трудно или даже невозможно.

Различают симпатическую и парасимпатическую иннервацию.

Симпатические нервные проводники выходят из ЦНС в тораколумбальном отделах, их ганглии расположены ближе к ЦНС, чем к иннервируемому органу, в связи с чем преганглионарные волокна короче постганглионарных.

Парасимпатические нервные волокна выходят из ЦНС в краниосакральном отделах, их ганглии располагаются вблизи иннервируемого органа или даже в его стенке и поэтому преганглионарные волокна длиннее постганглионарных.

В стенке кишечника (и некоторых других органов) имеется собственная нейрональная сеть. Она многими рассматривается как третье подразделение автономной нервной системы. Она получает преганглионарную иннервацию из парасимпатического отдела и постганглионарную – из симпатического отдела вегетативной нервной системы. Волокна из клеток этой сети идут к гладким мышцам кишечника и контролируют его моторику. Полагают, что автономная нервная система «интерпретирует» влияния симпатической и парасимпатической иннервации, которые она получает, что обуславливает необходимую синхронизацию импульсов, что обеспечивает, например, продвижение вперед а не назад кишечного содержимого и расслабление сфинктеров при сокращении стенок.

*Холинергическая и адренергическая передача: структура синапсов, синтез и высвобождение медиаторов. Эффекты возбуждения симпатических и парасимпатических нервов.*

Передача возбуждения по нервным волокнам осуществляется в виде нервных импульсов (распространяющихся по мембране нервного волокна потенциалов действия). В местах контакта окончаний нервного волокна с другой клеткой передача возбуждения осуществляется с помощью медиатора. Место контакта нервной клетки с другой клеткой, где происходит передача нервных импульсов, называется нервным синапсом.

Передача возбуждения в синапсе происходит следующим образом. Нервный импульс вызывает деполяризацию пресинаптической мембраны. В результате из нервного окончания в синаптическую щель выделяется медиатор, который взаимодействует с рецепторами на постсинаптической мембране и вызывает их возбуждение. Активация рецепторов приводит к последовательной перестройке внутриклеточных процессов, что в конечном итоге приводит к изменению функций клетки. Характер этих изменений зависит от типа рецепторов. После того, как передача возбуждения произошла, взаимодействие медиатора с рецептором прекращается, медиатор утилизируется тем или иным способом, рецептор реактивируется и синапс возвращается в исходное состояние и процесс передачи импульса может повториться вновь.

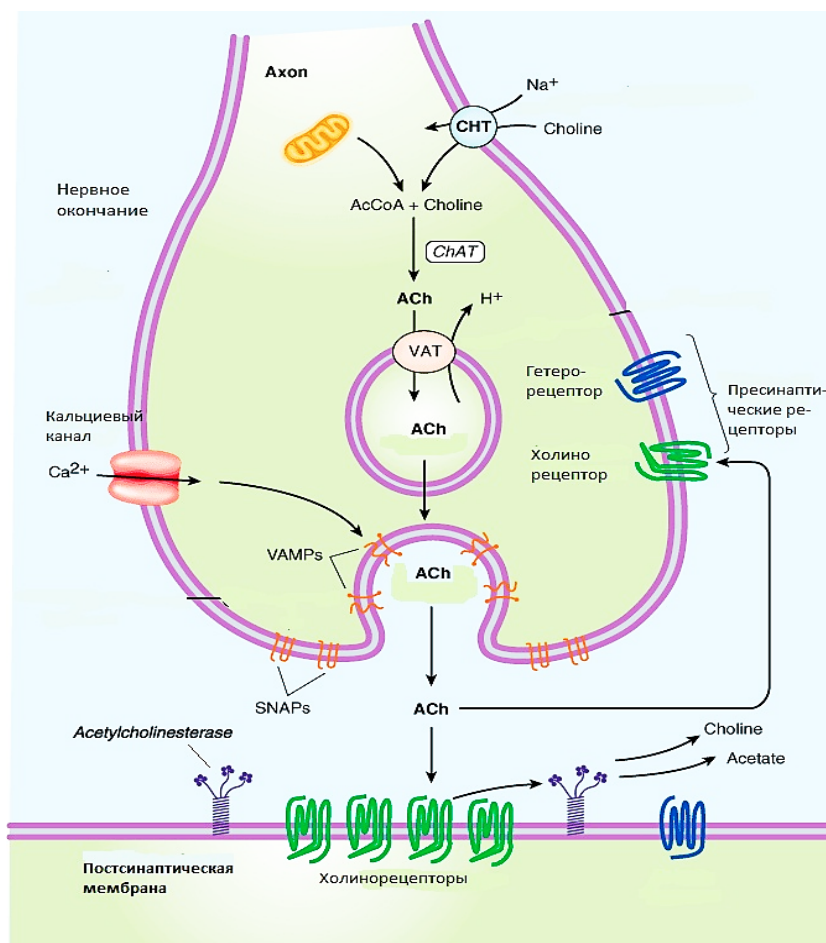
В качестве медиаторов в эфферентном отделе периферической нервной системы используется ацетилхолин и норадреналин.

Ацетилхолин синтезируется в нейронах из ацетил КоА и холина при участии холинацетилтрансферазы и хранится в специальных везикулах. Выделение медиатора происходит, когда потенциал действия открывает потенциалзависимые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы. Возникшее увеличение внутриклеточного содержания  $\text{Ca}^{2+}$  вызывает экзоцитоз ацетилхолина. Действие ацетилхолина–медиатора прекращает фермент ацетилхолинэстераза, вызывающий его гидролиз.

Ацетилхолин используется в качестве медиатора в синапсах:

- вегетативных ганглиев,
- окончаний постганглионарных нервных волокон парасимпатического отдела и некоторых волокон симпатического отдела вегетативной нервной системы,
- окончаний преганглионарных симпатических нервных волокон, иннервирующих хромаффинную ткань надпочечников,
- ЦНС.

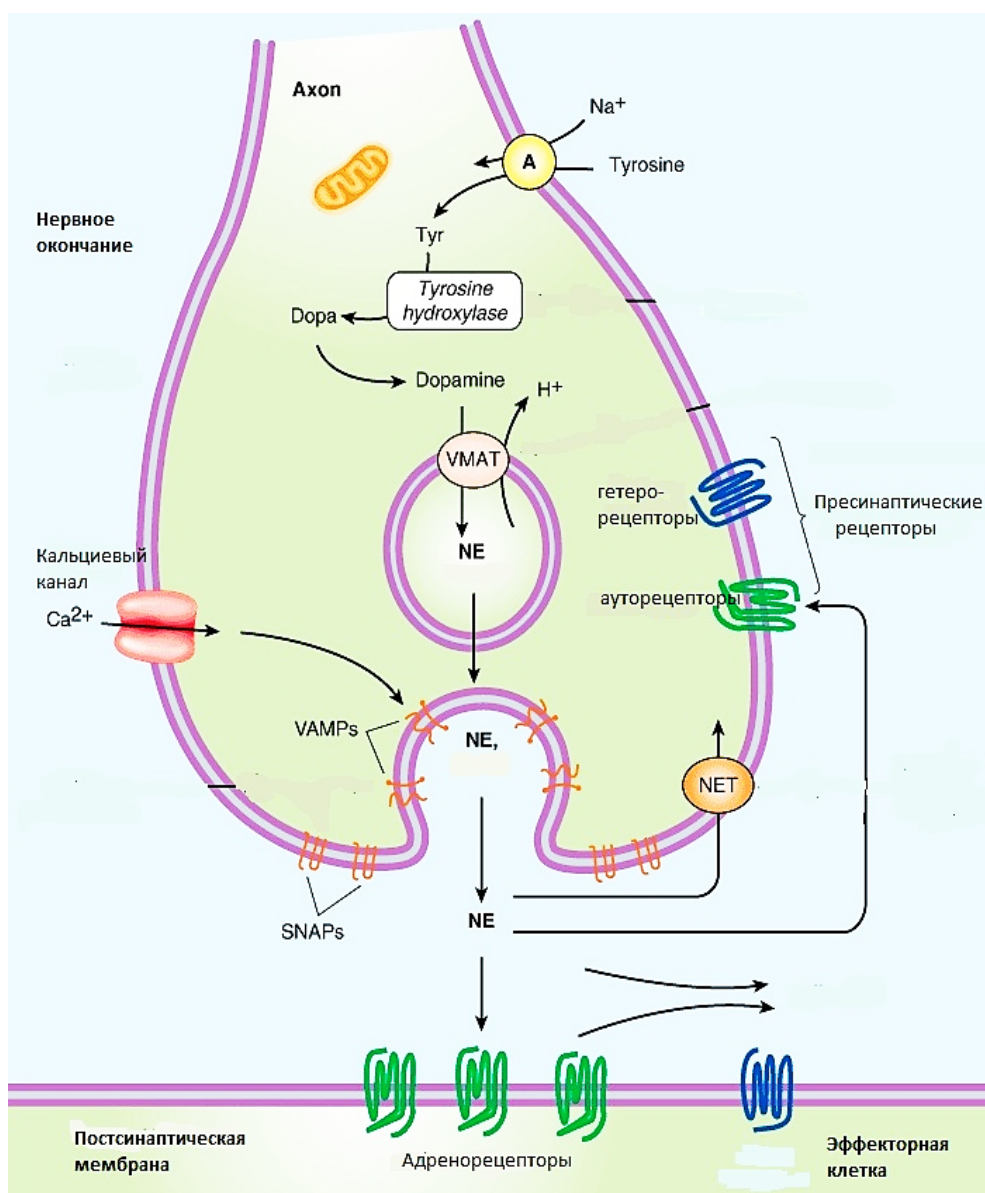
Кроме того, ацетилхолин является медиатором в баро- и хеморецепторах синокаротидной зоны, которые организованы по типу холинергических синапсов.



Норадреналин синтезируется из тирозина. Вначале образуется диоксифенилаланин (ДОФА), затем дофамин и после этого норадреналин. Выделение норадреналина под влиянием нервного импульса, так же, как и ацетилхолина, происходит когда открываются потенциалзависимые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы и повышается внутриклеточное содержание  $\text{Ca}^{2+}$ . Взаимодействие норадреналина с рецепторами прекращается вследствие снижения его концентрации в синаптической щели. Большая часть норадреналина-медиатора при этом с помощью активного транспорта захватывается обратно в нервное окончание и везикулируется. При этом он может частично разрушаться под влиянием фермента моноаминоксидазы (МАО). Оставшаяся часть захватывается клетками исполнительных органов, где разрушается под влиянием фермента катехол-орто-метил трансферазы (КОМТ).

Норадреналин используется в качестве медиатора в синапсах:

- окончаний симпатических постганглионарных нервных волокон
- ЦНС.



Эффекты возбуждения симпатических и парасимпатических нервов:

Орган	Симпатические нервы		Парасимпатические нервы	
Глаз <ul style="list-style-type: none"> <li>радужка (зрачок)</li> <li>цилиарное тело</li> <li>секреция водянистой влаги</li> </ul>	$\alpha_1$ $\alpha_1\alpha_2$ $\beta_1$	мидриаз  $\downarrow$ секреции влаги $\uparrow$ секреции влаги	$M_3$ $M_3$ $M_3$	миоз циклоспазм $\uparrow$ отток влаги
Миокард <ul style="list-style-type: none"> <li>проводящий</li> <li>рабочий</li> </ul>	$\beta_1$ $\beta_1$	$\uparrow$ автоматизм, возбудимость, проводимость $\uparrow$ сократимость	$M_2$	$\downarrow$ автоматизм, возбудимость, проводимость
Сосуды <ul style="list-style-type: none"> <li>кожные, висцеральные</li> <li>скелетных мышц</li> <li>эндотелий</li> </ul>	$\alpha_1\alpha_2$ $\beta_2$	констрикция дилятация	$M_3$	синтез NO, дилятация
Бронхиолы	$\beta_2$	расслабление	$M_3$	сокращение
Желудочно-кишечный тракт <ul style="list-style-type: none"> <li>гладкие мышцы</li> <li>сфинктеры</li> <li>секреция желез</li> </ul>	$\alpha_2\beta_2$ $\alpha_1$	расслабление сокращение	$M_3$ $M_3$ $M_1M_3$	сокращение расслабление повышение
Мочеполовая система <ul style="list-style-type: none"> <li>гладкие мышцы</li> <li>сфинктеры</li> <li>сосуды почек</li> <li>гениталии мужчин</li> </ul>	$\beta_2$ $\alpha_1$ $D_1D_5$ $\alpha$	расслабление сокращение вазодилятация эякуляция	$M_3$ $M_3$ $M_3$	сокращение расслабление эрекция, за счет NO
Кожа / потовые железы <ul style="list-style-type: none"> <li>терморегуляторные</li> <li>апокриновые</li> </ul>	$M_3$ $\alpha$	активация активация		
Метаболические функции <ul style="list-style-type: none"> <li>печень</li> <li>жировая ткань</li> <li>ЮГА</li> <li><math>\beta</math>-клетки</li> </ul>	$\alpha, \beta_2$ $\beta_3$ $\beta_1$ $\alpha_2$ $\beta_2$	гликогенолиз липолиз секреция ренина $\downarrow$ секреции инсулина $\uparrow$ секреции инсулина		
Миометрий	$\alpha_1$ $\beta_2$	сокращение расслабление	$M_3$	сокращение

Часть симпатических нервных волокон (иннервирующих сосуды почек) использует в качестве медиатора дофамин. Процесс передачи импульсов с помощью дофамина в общих чертах совпадает с таковым норадреналина.



Синтез, хранение, выделение, взаимодействие медиатора с рецепторами и его утилизация представляют потенциальные мишени для фармакологической модификации нейромедиаторных процессов.

## ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Это средства, которые влияют на передачу импульсов в холинергических синапсах.

Разделяют на 2 группы:

- Холинопозитивные (холиномиметические), т.е. усиливающие проведение импульсов в холинергических синапсах (воспроизводящие эффекты ацетилхолина на холинорецепторы)
- Холинонегативные (холиолитические, холиноблокирующие), т.е. ослабляющие, затрудняющие проведение импульсов в холинергических синапсах (блокирующие действие ацетилхолина на холинорецепторы).

И те, и другие, в свою очередь разделены в соответствии с типом холинорецепторов, возбуждение или блокаду которых они вызывают.

Холинопозитивные:

- М-холиномиметики (ацеклидин, пилокарпин)
- Н-холиномиметики (цитизин, лобелин)
- М,Н-холиномиметики с прямым типом действия (ацетилхолин, карбахолин), и косвенным типом действия или антихолинэстеразные вещества (физостигмин, галантамин, неостигмин, амбеноний, дистигмин, фосфорорганические соединения).

Холинонегативные:

- М-холиноблокаторы (атропин, скополамин, платифиллин, метацин, ипратропиум, пирензепин)
- Ганглиоблокаторы (гексаметоний, триметафан, трепириум)
- Курареподобные средства миорелаксанты (тубокурарин, сукцинилхолин, панкуроний, векуроний).

## М-ХОЛИНОМИМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Это вещества, избирательно возбуждающие М-холинорецепторы.

**М-холинорецепторы** – это тип холинорецепторов, которые проявляют чувствительность к алкалоиду из грибов мускарину. Все они относятся к мембранным рецепторам, содержащим G-белки.

Различают следующие основные их подтипы:

**M<sub>1</sub>-холинорецепторы** – расположены в основном на энтерохромафинных клетках слизистой оболочки желудка и ганглионарных нейронах. При их возбуждении, как полагают усиливается секреция HCl желудочного сока и модулируется как парасимпатическая так и симпатическая импульсация в вегетативных ганглиях.

**M<sub>2</sub>-холинорецепторы** – в основном локализируются в сердце, где они опосредуют влияния блуждающего нерва на миокард. Их активация приводит к понижению автоматизма синусового узла и замедлению проведения импульсов по проводящей системе, главным образом по атриовентрикулярному соединению, а также ослаблению силы сердечных сокращений.

**M<sub>3</sub>-холинорецепторы** – располагаются в гладкомышечных клетках внутренних органов и экзокринных железах, получающих постганглионарную холинергическую иннервацию (это в основном парасимпатическая иннервация). При их возбуждении повышается тонус гладкой мускулатуры внутренних полых органов (bronхов, желудка, кишечника, желче- и мочевыводящих путей, миометрия, радужки и некоторых других), а также усиливается секреция слюнных, назофарингеальных, слезных желез, бронхиальной слизи, желудочного сока, в меньшей степени панкреатического секрета, стимулируется потоотделение.

Идентифицированы также M<sub>4</sub> и M<sub>5</sub>-холинорецепторы, однако их физиологические функции и значение окончательно не выяснено.

M-холинорецепторы обнаружены в ЦНС (все типы) и найдены в эндотелии сосудов (M<sub>3</sub>). Стимуляция последних ацетилхолином, как установлено, приводит к повышению продукции эндотелий зависимого релаксирующего фактора (оксид азота, NO), что вызывает расширение сосудов и гиперемию.

К M-холиномиметикам относятся **пилокарпина гидрохлорид и ацеклидин**.

#### **Механизм действия**

Из мест введения M-холиномиметики проникают к местам локализации M-холинорецепторов, взаимодействуют с ними и возбуждают их.

#### **Эффекты**

В основном совпадают с эффектами возбуждения парасимпатической иннервации.

Глаз: сужение зрачка, спазм аккомодации и понижение внутриглазного давления

Бронхи: повышение тонуса, сужение просвета и усиление секреции бронхиальной слизи

Сердце: снижение ЧСС, замедление проводимости, ослабление силы сердечных сокращений, понижение УОК и МОК

Сосуды: дилатация артерий и вен из-за повышения высвобождения ЭРФ эндотелием

ЖКТ: повышение моторики, стимуляция секреции, расслабление сфинктеров

Мочевыводящие пути: повышение тонуса, расслабление сфинктеров

Железы: повышение секреции слюнных, потовых, слезных и назофарингеальных желез, усиление секреции желудочного сока.

## Применение

1. В расчете на местное действие в глазной практике с целью понижения повышенного внутриглазного давления. Возбуждение М-холинорецепторов мышцы, суживающей зрачок, приводит у больных глаукомой к облегчению оттока внутриглазной жидкости.

2. В расчете на резорбтивное действие с целью восстановления тонуса и моторной функции кишечника, мочевого пузыря при остро возникшей атонии этих органов, что обычно имеет место после операции. Возбуждение М<sub>3</sub>-холинорецепторов гладких мышц, и по-видимому автономной системы кишечника вызывает сокращение гладкой мускулатуры и восстановление присущей им моторной функции.

### **Особенности фармакологических свойств основных представителей Пилокарпина гидрохлорид (Pilocarpini hydrochloride).**

М-холиномиметик природного происхождения. Алкалоид. Третичный амин.

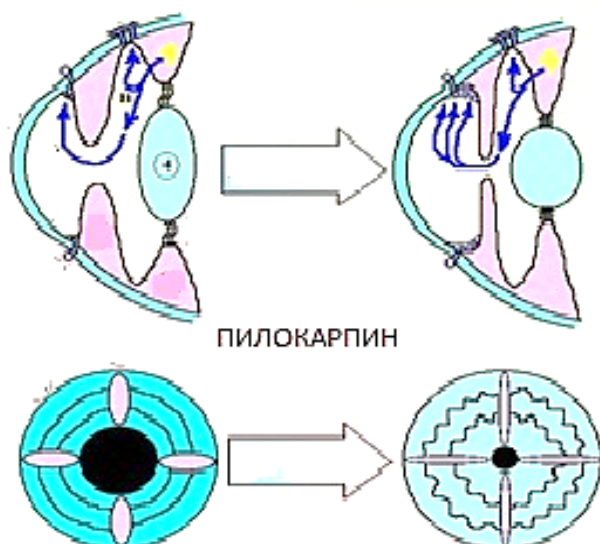
Связывается и активирует М-холинорецепторы и может вызывать все эффекты, характерные для данной группы лекарственных средств: повышение тонуса гладкой мускулатуры глаз, бронхов, ЖКТ, мочевыводящих путей, матки, усиление секреции слюнных, назофарингеальных желез, бронхиальной слизи, желудочного сока, активирует потоотделение, тормозит работу сердца.

Из-за своей токсичности используется только в расчете на местное действие.

При местном применении в глазной практике вызывает повышение тонуса мышцы, суживающей зрачок, что сопровождается сужением зрачка. При этом открывается передний фильтрационный угол (см. рисунок) и создаются условия для улучшения оттока внутриглазной жидкости. Повышение тонуса цилиарной мышцы, участвующей в регуляции кривизны хрусталика, приводит к спазму аккомодации, что сопровождается утратой способности к отчетливому видению вдаль.

### **Показание к применению:**

- глаукома



Назначают в виде глазных капель по 1-2 капли в пораженный глаз 4 раза в день, при остром приступе каждые 15 минут до 8 раз. Может использоваться также в виде глазной мази или пленок

Ф.в.: глазные капли 1%, 2%, 3%, 4%, глазная мазь 1%, 2%, глазные пленки.

### **Ацеклидин (Aceclidine)**

Синтетическое вещество, производное хинуклидина.

Оказывает на организм действие сходное с таковым пилокарпина, но менее токсичен по сравнению с ним, в связи с чем используется не только в расчете на местное действие, но и на резорбтивное.

При местном применении в глазной практике вызывает сужение зрачка, спазм аккомодации и улучшение оттока внутриглазной жидкости.

При подкожном введении в рекомендуемых дозах повышает тонус и усиливает перистальтику кишечника, сокращения мочевого пузыря, матки.

Показания к применению:

- глаукома (назначают местно в виде глазных капель по 1–2 капли в пораженный глаз 3–6 раз в день)
- послеоперационная атония желудка, кишечника, мочевого пузыря (назначают подкожно по 0,002–0,004, при необходимости повторно с интервалом 20–30 мин.).

Ф.в.: глазные капли 2%, 3%, 5%, глазная мазь 2%, 3%, 5%, раствор в ампулах 0,2% - 1 мл.

Нежелательные эффекты при применении М-холиномиметиков.

- при местном применении в глазной практике – миопия (близорукость), как следствие повышения тонуса цилиарной мышцы и вызванного этим увеличения кривизны хрусталика.
- при попадании в системный кровоток – мускариноподобные эффекты (гиперсекреция пищеварительных и потовых желез, повышение тонуса гладкой мускулатуры внутренних полых органов, брадикардия), при передозировке – понижение артериального давления, гиперемия, саливация, потливость, тошнота, рвота и бронхоспазм.

Помощь при отравлении – введение М-холиноблокаторов (атропина).

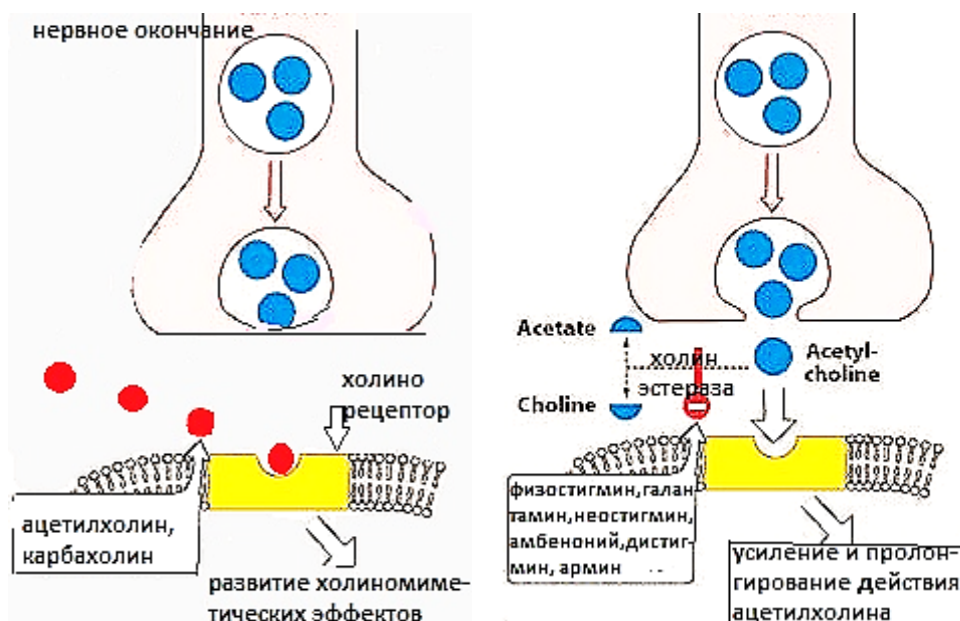
## **М,Н – ХОЛИНОМИМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

М,Н-холиномиметики – это вещества, при введении которых в организм, одновременно возбуждаются М и Н-холинорецепторы.

Различают 2 группы М,Н-холиномиметиков:

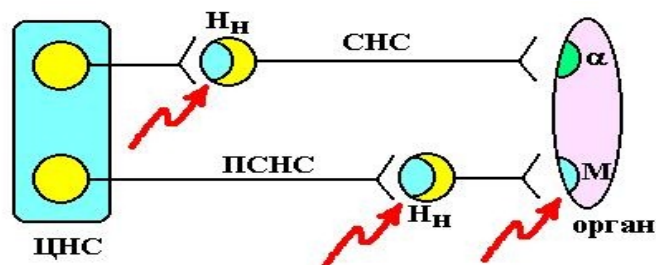
- с прямым типом действия (ацетилхолина хлорид, карбахолин)
- с косвенным типом действия или антихолинэстеразные (физостигмина салицилат, галантамина гидробромид, неостигмин, дистигмина бромид, ривастигмин, армин).

М,Н-холиномиметики с прямым типом действия непосредственно связываются в холинергических синапсах с М и Н-холинорецепторами и их возбуждают (рисунок слева). М,Н-холиномиметики с косвенным типом действия прямо с холинорецепторами не взаимодействуют. Эти вещества, при попадании в организм, связываются с холинэстеразой и инактивируют этот фермент. Инактивация холинэстеразы приводит к накоплению медиатора ацетилхолина во всех холинергических синапсах и он будет возбуждать и М и Н-холинорецепторы (рисунок справа).



### Эффекты.

В организме будут возникать эффекты, характерные для возбуждения парасимпатической иннервации (мускариноподобные). В упрощенном виде это можно объяснить тем, что парасимпатические влияния, при одновременном возбуждении М и Н-холинорецепторов, будут усиливаться дважды, а симпатические – однократно, как показано на схеме:



Будут наблюдаться:

Глаз: сужение зрачка, спазм аккомодации, снижение внутриглазного давления;

Бронхи: сужение просвета бронхов и усиление секреции слизи в них;

Сердце: понижение ЧСС, силы и замедление проводимости, снижение УОК и МОК;

ЖКТ: усиление моторики, секреции, расслабление сфинктеров;

Мочевой пузырь и мочевыводящие пути: повышение тонуса, расслабление сфинктеров;

Железы: повышение секреции слюнных, назофарингеальных, потовых, слезных желез, усиление секреции желудочного сока.

Кроме перечисленных мускариноподобных эффектов будут наблюдаться также и некоторые никотиноподобные. В частности, возбуждение Н-холинорецепторов в скелетных мышцах может сопровождаться

восстановлением пониженного тонуса скелетной мускулатуры, мышечными подергиваниями, фасцикуляциями.

Применение.

В связи с совокупностью перечисленных выше фармакологических свойств, М,Н-холиномиметики могут быть использованы:

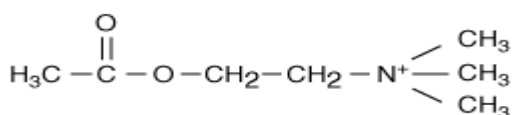
1. В расчете на местное действие в глазной практике (при глаукоме).

2. В расчете на системное действие для:

- восстановления адекватного тонуса и моторной функции кишечника и мочевого пузыря, ослабленных в связи с оперативным вмешательством (при послеоперационной атонии кишечника, мочевого пузыря)
- восстановления адекватного тонуса и двигательной функции скелетной мускулатуры при заболеваниях сопровождающихся ослаблением нервно-мышечной передачи (при миастении и других заболеваниях со сходной симптоматикой).

Особенности фармакологических свойств отдельных представителей.

### Ацетилхолина хлорид (Acetylcholini chloridum)



Эндогенное вещество. Является эфиром уксусной кислоты и спирта холина:

Выполняет функции нейромедиатора в

холинергических синапсах.

Оказывает прямое стимулирующее влияние на М и Н-холинорецепторы, но при введении в организм быстро инактивируется холинэстеразой, поэтому действует кратковременно.

Практически не используется в медицинской практике.

Ф.в.: порошок в ампулах по 0,1 и 0,2.

### Карбахолин (Carbachol, син. Miostat)

Синтетическое вещество, близкое по структуре и фармакологическим свойствам к ацетилхолину. Отличается устойчивостью к холинэстеразе, поэтому действие более длительное. Токсичен. Из-за чего в расчете на резорбтивное действие не используется.

При местном применении в глазной практике вызывает сужение зрачка, спазм аккомодации и улучшение оттока внутриглазной жидкости. Миоз может сохраняться до 48 часов и снимается атропином.

Применение

- в расчете на местное действие в глазной практике в основном при глаукоме а также для сужения зрачка в глазной хирургии.

Назначают в виде глазных капель.

ПР: боли в глазах, раздражение конъюнктивы, при попадании в общий кровоток - бронхоспазм и другие проявления системного холиномиметического действия.

Ф.в.: глазные капли 3%.

### Физостигмина салицилат (Phisostigmini salicylas, син. Eserini salicylas)

Антихолинэстеразное средство растительного происхождения. Алкалоид.

Связывается и обратимо ингибирует холинэстеразу – фермент, катализирующий разрушение нейромедиатора ацетилхолина, что вызывает накопление эндогенного ацетилхолина в холинергических синапсах и ведет к усилению и пролонгированию его действия на М и Н-холинорецепторы. Повышает тонус гладкой мускулатуры кишечника, мочевого пузыря, матки (мускариноподобные эффекты), улучшает нервно-мышечную передачу (никотиноподобные эффекты). Более токсичен по сравнению с другими обратимыми ингибиторами холинэстеразы, в связи с чем в расчете на системное действие используется редко. Будучи третичным амином хорошо проникает через ГЭБ.

Применение:

- в расчете на местное действие в глазной практике в основном при глаукоме (в виде глазных капель, глазной мази)
- в расчете на резорбтивное действие при отравлении атропином. Является средством выбора. Назначают в/в, в/мыш по 0,0005 – 0,002.

ПР: при местном применении – боли в глазах и надбровной области, миопия, при попадании в общий кровоток – бронхоспазм и другие проявления мускарино- и никотиноподобного действия.

Ф.в.: порошок, глазные капли 0,25–1%, мазь 0,2–0,25%, 0,1% р-р в амп. по 1 мл.

#### **Галантамина гидробромид (Galantamini hydrobromidum, син. Nivalin)**

Вещество растительного происхождения. Алкалоид, выделенный из клубней подснежника Воронова. Содержится также и в других близких к нему растениях сем. Амарилисовых.

По фармакологическим свойствам близок к физостигмину. Обратимый ингибитор холинэстеразы. Повышает тонус гладкой мускулатуры кишечника, мочевого пузыря, матки (мускариноподобные эффекты), улучшает нервно-мышечную передачу и прекращает блокаду, вызванную антидеполяризирующими миорелаксантами (никотиноподобные эффекты). В отличие от физостигмина не используется в глазной практике, так как вызывает отек конъюнктивы.

Применение:

- миастения и другие заболевания, сопровождающиеся ухудшением нервно-мышечной передачи (назначают под кожу).

ПР: в основном обусловлены мускариноподобным действием – брадикардия, гипотония, нарушение атрио-вентрикулярной проводимости, гиперсаливация, тошнота, рвота, диарея, миоз, миопатия, бронхоспазм.

Ф.в.: раствор 0,1%, 0,25%, 0,5%, 1% в амп. по 1 мл.

#### **Неостигмин (Neostigmin, син. Proserin)**

Синтетическое антихолинэстеразное средство. Обратимый ингибитор холинэстеразы.

По активности близок к физостигмину, но более стоек в растворах и менее токсичен по сравнению с ним. В терапевтических дозах не влияет на функции ЦНС, т.к. будучи четвертичным аммониевым соединением плохо проникает через ГЭБ.

Применение.

В основном в расчете на резорбтивное действие:

- при миастении (внутрь, п/к, в/мыш., или при кризах – в/в)
- при атонии мочевого пузыря и задержке мочи после операции, паралитическом илеусе (п/к, в/мыш)
- для прекращения действия недеполяризующих миорелаксантов. Блокада холинэстеразы вызывает накопление ацетилхолина-медиатора в нервно-мышечных синапсах, что приводит к вытеснению тубокурарина и сходных с ним по действию миорелаксантов из их связи с Н-холинорецепторами и восстановлению нервно-мышечной передачи. Назначают внутривенно, обычно в сочетании с атропином (для предотвращения нежелательных мускариноподобных эффектов).

ПР: в основном обусловленные мускариноподобным действием (см. предыдущие средства).

Ф.в.: табл. 0,015 и 0,05% р-р в амп. по 1 мл.

#### **Дистигмина бромид (Distigmine bromide, син. Ubretid)**

Так же как и неостигмин является четвертичным аммониевым соединением и оказывает действие на организм, сходное с ним. Отличается еще большей продолжительностью своего действия, что позволяет назначать его не чаще 1 раза в день.

Применение:

- для профилактики и терапии послеоперационной атонии кишечника (паралитического илеуса), мочевого пузыря (в/мыш)
- для лечения миастении (внутрь, в/мыш).

Внутрь назначают 1 раз в 2–3 дня, в/мышечно – не чаще 1 раза в сутки.

ПР: характерные для остальных антихолинэстеразных средств (см. физостигмин)

Ф.в.: табл. 0,005, 0,05% р-р в амп. по 1 мл.

#### **Ривастигмин (Rivastigmin, син. Exelon)**

Синтетическое антихолинэстеразное средство. Будучи третичным амином хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает более избирательное действие на холинергические процессы в ЦНС. Действует продолжительно.

Предложен для симптоматического лечения болезни Альцгеймера.

Назначают внутрь по 6–9,5 мг в сутки.

ПР: сходные с таковыми других антихолинэстеразных средств.

Ф.в.: капс. 0,0015, 0,003, 0,006

#### **Армин (Arminum)**

Относится к фосфорорганическим соединениям (ФОС). Органический эфир фосфорной кислоты. В отличие от предыдущих антихолинэстеразных средств необратимо ингибирует холинэстеразу. Эффекты, вызываемые армином, совпадают в основном с эффектами других антихолинэстеразных средств, но армин (и другие ФОС), действует значительно сильнее и



продолжительнее, в связи с чем в расчете на резорбтивное действие его не используют.

Применение:

- В расчете на местное действие в глазной практике при глаукоме.

Назначают в виде глазных капель. Но, даже при таком способе назначения возможно развитие резорбтивного действия, т.к. армин, будучи высоколипофильным веществом, легко всасывается через неповрежденные слизистые оболочки и кожу. Во избежание развития резорбтивного действия рекомендуют после каждого закапывания прижимать пальцем область слезного канала.

ПР: такие же, как и при применении других антихолинэстеразных средств.

Ф.в.: глазные капли 0,01% во флак. по 10 мл.

Побочные реакции и токсическое действие при применении М, Н – холиномиметиков.

В основном обусловлены их М и Н – холиномиметическим действием.

При местном применении в глазной практике: боли в глазах и надбровных областях, близорукость.

При резорбтивном (системном) действии: брадикардия, гипотония, замедление атриовентрикулярной проводимости, гиперсаливация, тошнота, рвота, диарея, миоз, бронхоспазм (мускариноподобное действие, снимается атропином), фасцикуляции, мышечные подергивания (никотиноподобное действие).

При неосторожном применении М,Н – холиномиметиков возможно отравление.

Симптомы отравления обусловлены избыточной стимуляцией холинорецепторов:

- боли в животе (из-за спазма мускулатуры внутренних органов)
- тошнота, рвота (из-за повышения секреции желудочного сока)
- понос (из-за усиления перистальтики)
- сужение зрачка(сокращение сфинктера радужки) и появления близорукости (повышение тонуса цилиарной мышцы)
- мышечные подергивания (деполяризующее действие на мембраны волокон поперечно-полосатой мускулатуры)

При нарастании интоксикации:

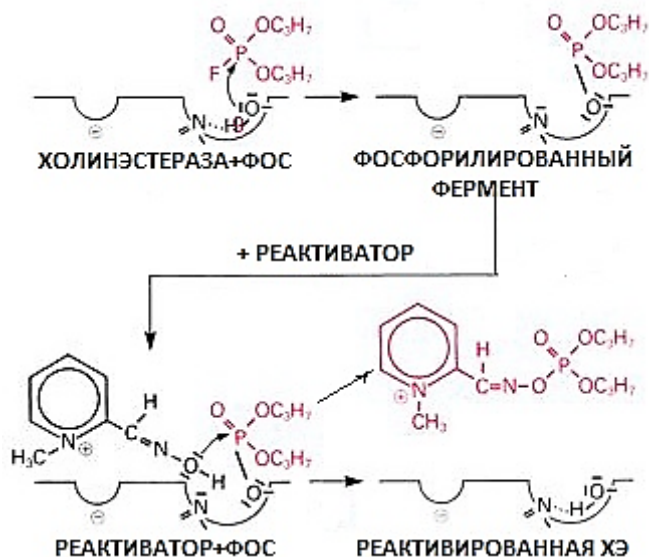
- затруднение дыхания (спазм мускулатуры бронхов)
- падение АД (угнетение работы сердца)
- судороги (влияние на ЦНС).

Смерть может наступить от паралича дыхания.

Помощь:

1. Введение М-холиноблокаторов. Блокада М-холинорецепторов ограничивает парасимпатические влияния, с чрезмерным усилением которых связывают появление вышеупомянутых симптомов.

2. Проведение симптоматической терапии, направленной на поддержание жизненно важных функций в организме.
3. При отравлении ФОС (как лекарств, так и используемых в быту, сельском хозяйстве, военных целях) может оказаться полезным применение так называемых реактиваторов холинэстеразы. Это вещества способные взаимодействовать с ФОС, связанными с холинэстеразой. При этом взаимодействие ФОС с холинэстеразой прекращается, активность холинэстеразы восстанавливается и симптомы интоксикации ослабевают:



В качестве реактиваторов используются тримедоксима бромид и изонитрозин.

### **Тримедоксим бромид (Trimedoxime bromide, син. Dipiroxim)**

Симметричное бис-четвертичное аммониевое соединение. Содержит в своей структуре 2 оксимные группы  $-\text{CH}=\text{NOH}$ , имеющих высокое сродство к атому фосфора в молекуле ФОС, вследствие чего тримедоксим взаимодействует с остатками ФОС, связанными с холинэстеразой, высвобождая тем самым фермент и восстанавливая таким образом его каталитическую активность.

Будучи четвертичным аммониевым соединением, плохо проникает в ЦНС и не устраняет мозговой симптоматики, вызванной отравлением ФОС.

Применяют при отравлении ФОС с преобладанием периферической симптоматики (так называемой «кишечной формы» отравления).

Назначают в/в, в/мыш, п/к по 0,15, при необходимости повторно через 1–2 часа до общей дозы 1,5 грамма.

Ф.в.: 15% р-р в амп. по 1 мл.

### **Изонитрозин (Isonitrosin)**

Также, как и тримедоксим, содержит в своей структуре оксимную группу, вследствие чего изонитрозин взаимодействует с ФОС, связанными с холинэстеразой, высвобождая фермент и восстанавливая таким образом его физиологическую активность.

В отличие от тримедоксима является третичным амином, проникает через ГЭБ и может устранять мозговые проявления интоксикации.

Назначают обычно в/мыш, при тяжелых отравлениях – в/в, при необходимости повторно каждые 30 – 40 мин. до восстановления сознания.

Ф.в.: 40% р-р в ампл. по 1 мл.

### ***Н – ХОЛИНОМИМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА***

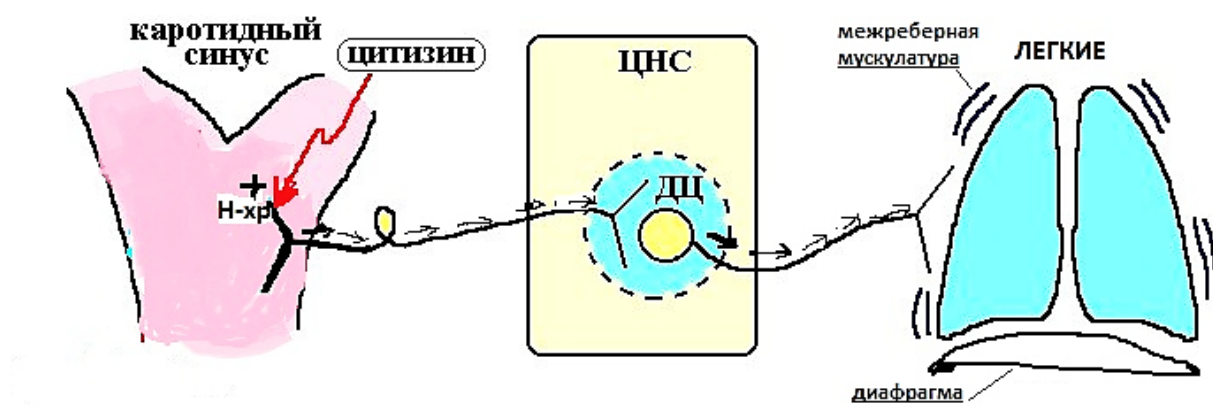
Н – холиномиметики – это вещества, возбуждающие Н-холинорецепторы.

К ним относятся цититон (0,15% р-р цитизина) и лобелина гидрохлорид.

Механизм действия этих лекарственных средств сходен. Они проникают в холинергические синапсы, связываются и активируют Н-холинорецепторы нервного типа (Н<sub>н</sub>-холинорецепторы). Это рецепторы расположенные в синокаротидной зоне, вегетативных ганглиях и хромафинной ткани надпочечников.

Эффекты

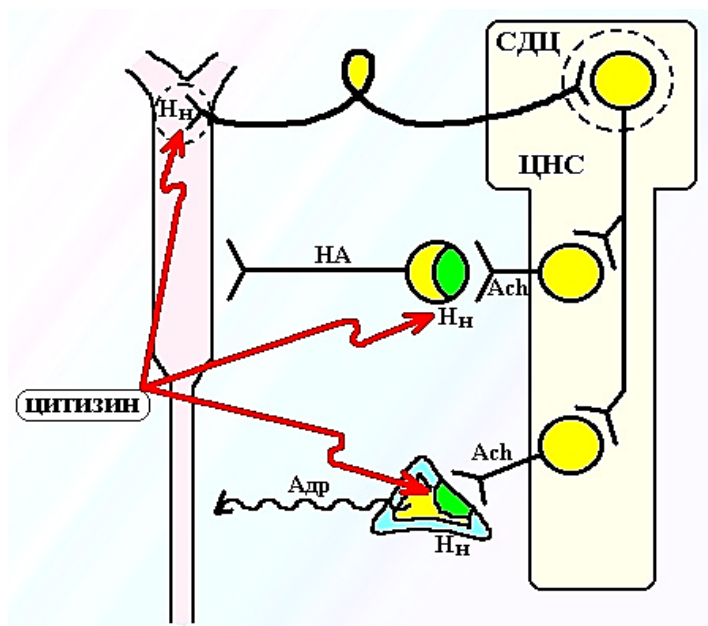
Возбуждение Н-х.р. синокаротидной зоны приводит к возникновению потока нервных импульсов, активирующих дыхательный центр. Это приводит к усилению эфферентной импульсации от ДЦ к дыхательной мускулатуре (диафрагме и межреберным мышцам) и активации дыхания. В результате увеличивается глубина дыхательных движений и их частота, особенно, если они были снижены.



Кроме того может повышаться АД.

Причины:

1. Рефлекторная стимуляция сосудодвигательного центра (СДЦ) продолговатого мозга и усиление потока симпатических сосудосуживающих импульсов
2. Возбуждение Н-х.р. хромафинной ткани надпочечников и выброс адреналина, оказывающего стимулирующее влияние на сердце и сосуды
3. Усиление передачи импульсов в вегетативных ганглиях симпатических нервов, иннервирующих сосуды



В совокупности это приводит к повышению общего периферического сопротивления току крови (ОПС) и повышению АД, особенно если оно было пониженным. (см. рисунок.)

Особенности фармакологических свойств основных представителей  
**Цититон (Cytiton)**

Представляет собой 0,15% раствор алкалоида цитизина, содержащегося в некоторых растениях семейства бобовых.

При внутривенном введении вызывает возбуждение Н-х.р. вегетативных ганглиев, хромаффинной ткани надпочечников и каротидных клубочков, что сопровождается рефлекторной стимуляцией дыхательного центра и возбуждением дыхания, а также повышением АД. Эффект непродолжительный и не проявляется при угнетении рефлекторной возбудимости центров продолговатого мозга.

Ф.в.: амп. по 1 мл.

**Лобелина гидрохлорид (Lobeline hydrochloride)**

Хлористоводородная соль алкалоида лобелина выделенного из растения семейства колокольчиковых лобелии (индийский табак).

Сходен по действию на организм с цитизином. Оказывает возбуждающее действие на Н-х.р. вегетативных ганглиев, хромаффинной ткани надпочечников и каротидных клубочков, что сопровождается рефлекторной стимуляцией дыхательного центра и возбуждением дыхания, а также повышением артериального давления. В отличие от цититона, повышению АД может предшествовать фаза его кратковременного понижения (из-за активирующего влияния на центр блуждающего нерва, также расположенного в продолговатом мозгу и усиления тормозных вагусных влияний на сердце).

Ф.в.: 1% р-р в амп. по 1 мл.

### Применение Н-холиномиметиков

- при рефлекторной остановке дыхания (например, при вдыхании раздражающих веществ, отравлении окисью углерода и т.п.). Назначают в/в, реже в/мыш.
- в связи с прессорным эффектом, цититон может быть использован при шоковых и коллаптоидных состояниях, при угнетении дыхания и кровообращения у инфекционных больных (в настоящее время редко).
- цитизин и лобелин входят в состав средств для лечения от табакозависимости (таблетки «Лобесил» и «Табекс»). Их введение в организм помогает ослабить симптомы абстиненции, возникающие у курильщиков при их попытке отказаться от табакокурения и которые, как полагают, во многом связаны с прекращением поступления в организм никотина, по механизму действия также являющегося Н-холиномиметиком.

Побочные реакции при применении Н-холиномиметиков: тошнота, рвота, расширение зрачков, учащение пульса.

### Никотин (Nikotine)

Алкалоид табака.

При введении в организм оказывает стимулирующее влияние на Н-холинорецепторы, как на периферии так и в ЦНС, и вызывает эффекты сходные с таковыми цитизина и лобелина. Чрезмерное возбуждение Н-холинорецепторов, что возможно при поступлении в организм никотина в больших дозах, может вызвать стойкую деполяризацию постсинаптических мембран и привести к деполяризационному блоку синаптической передачи.

Иногда никотин в виде трансдермальных лекарственных форм применяется для лечения табакозависимости.

Однако большее значение имеют его токсикологические характеристики. Различают острое и хроническое отравление никотином. Наиболее опасным при остром отравлении являются:

- стимулирующее влияние на ЦНС, которое может привести к развитию судорог, коме и параличу дыхательного центра
- деполяризация концевых пластинок скелетных мышц, которое может привести к деполяризационному блоку нервно-мышечной передачи и параличу дыхательной мускулатуры
- гипертензивное действие и стимулирующее действие на сердце, что может сопровождаться возникновением аритмии.

Лечение: симптоматическое.

С хронической интоксикацией никотином связывают повышение частоты возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) и риска рака легких.

Ф.в.: лекарственные пленки (Nicoderm CQ), трансдермальные терапевтические системы – ТТС (Nicotrol), назальный спрей (Nicotrol), жевательная резинка (Nicorette).

## ХОЛИНОНЕГАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

К этой группе холинергических средств относятся вещества, которые затрудняют передачу нервных импульсов в холинергических синапсах.

### М – ХОЛИНОБЛОКИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

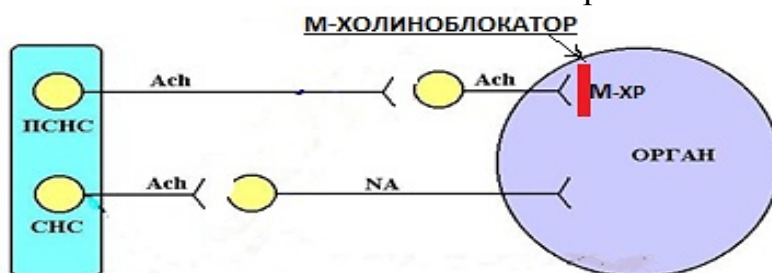
М-холинолитики – это лекарственные вещества, блокирующие преимущественно М-холинорецепторы.

К М-холинолитикам относятся:

- вещества природного происхождения (атропина сульфат, скополамина гидробромид)
- синтетические соединения (гиосцина бутилбромид, ипратропия бромид, пирензепин, оксибутинин, тропикамид).

#### Механизм действия

При введении в организм М-холиноблокирующие вещества проникают в ткани, далее диффундируют в холинергические синапсы и связываются с М-холинорецепторами. Блокируют эти рецепторы и препятствуют тем самым взаимодействию с ними медиатора ацетилхолина. Это приводит к блокаде синаптической передачи и ограничению тем самым парасимпатических влияний на исполнительные органы:



Блокада парасимпатических влияний приводит к развитию следующих эффектов:

Глаз: расширение зрачка, паралич аккомодации, повышение внутриглазного давления;

Бронхи: понижение тонуса гладкой мускулатуры бронхов и снижение секреции бронхиальных желез;

Сердце: повышение частоты сердечных сокращений, ускорение проведения возбуждения по проводящей системе сердца;

ЖКТ: снижение тонуса, ослабление моторики, уменьшение секреции, замедление пассажа содержимого по ЖКТ;

Мочевыводящие пути: понижение тонуса гладкой мускулатуры мочеточников, стенки мочевого пузыря, замедление (затруднение, урежение) опорожнения мочевого пузыря;

Матка: понижение тонуса миометрия;

Железы: снижение секреции слюнных, назофарингеальных, слезных и потовых желез;

ЦНС: стимуляция центров продолговатого мозга, а также некоторых вышележащих структур.

#### Фармакокинетические свойства

М-холиноблокаторы природного происхождения являются третичными аминами. Они быстро и полно всасываются из мест введения, умеренно или почти не связываются с белками плазмы крови, распределяются по всему организму и проходят, в том числе, через ГЭБ и плацентарный барьер.

Синтетические вещества, являющиеся четвертичными аминами (гиосцина бутилбромид, ипратропий), плохо всасываются из ЖКТ, плохо или почти не проникают в ЦНС и через плаценту, а также во внутреннюю камеру глаза.

Большинство М-холиноблокаторов метаболизируются в печени, подвергаясь ферментативному гидролизу.

#### Особенности фармакологических свойств основных представителей

##### **Атропина сульфат (Atropine sulfate син. Atropini sulfas)**

Сернокислая соль атропина – алкалоида, содержащегося в белладонне и некоторых других растениях семейства пасленовых. Представляет собой рацемическую смесь d,l гиосциамина.

По механизму действия и основным фармакологическим эффектам сходен с другими М-холиноблокаторами и является прототипом этой группы веществ. Атропин связывается и блокирует М-холинорецепторы и препятствует таким образом взаимодействию с ними нейромедиатора ацетилхолина и экзогенных мускариноподобных веществ.

При местном применении в глазной практике вызывает длительное (до 7–10 дней) расширение зрачка и паралич аккомодации (циклоплегию).

Резорбтивное действие сопровождается угнетением секреции экзокринных желез пищеварительного и дыхательного тракта, потовых желез, понижением тонуса гладкой мускулатуры внутренних полых органов: желудка, кишечника, желче- и мочевыводящих путей, в меньшей степени матки. Ослабляет вагусные влияния на сердце. Проникает через ГЭБ и оказывает возбуждающее действие на ЦНС.

#### Применение

- в глазной практике: для расширения зрачков, а также создания циклоплегии (в виде глазных капель);
- для премедикации перед операцией (для предотвращения рефлекторной брадикардии и остановки сердца и подавления секреции слюны, желудочного сока и бронхиальной слизи) п/к, в/мыш., совместно с опиоидами и противогистаминными средствами;
- при лечении брадиаритмий и блокад, асистолии (в/в, при необходимости – повторно);
- в качестве противоядия при отравлении мускариноподобными веществами.

ПР: сухость во рту, покраснение кожи, тахикардия, запор, нарушение зрения, гиперпирексия.

Помощь при отравлении: введение физостигмина в больших дозах.



Противопоказания: глаукома, гиперплазия предстательной железы.

Ф.в.: 1% глазные капли и глазная мазь, глазные пленки, 0,1% р-р в амп. по 1 мл.

### **Тропикамид (Tropicamide, син. Mydrum)**

Отличается от атропина (и других холиноблокирующих мидриатических средств) более быстрым развитием мидриаза и относительно кратковременным действием (1 – 2 часа).

Ф.в.: глазные капли 0,5% и 1% во флак. по 15 мл.

### **Скополамина гидробромид (Scopolamine hydrobromide, син. Hyoscine)**

Алкалоид, содержащийся в тех же растениях, что и атропин, а также в скополии.

Сходен по структуре и фармакологическим свойствам с атропином. Отличается от последнего тем, что уже в обычных дозах оказывает выраженное угнетающее действие на ЦНС, что связывают с его более быстрым проникновением через ГЭБ. Несколько уступает атропину по активности и продолжительности действия.

Применение

- для премедикации перед операциями (в/в, в/мыш., п/к);
- для профилактики болезни укачивания (накожно: аппликация пластыря за ушную раковину за 12 часов до поездки или внутрь) и ее лечения (п/к, в/мыш.);
- при тошноте и рвоте другой этиологии;
- в глазной практике (местно 0,25% р-ры).

Ф.в.: порошок, 0,05% р-р в амп. по 1 мл, пластырь накожный/ТТС (Scopoderm - TTS), комбинированные лекарственные средства (Аэрон, табл.).

### **Гиосцина бутилбромид (Hyoscine butylbromide, син. Buscopan)**

Синтетическое антихолинэргическое средство.

В отличие от атропина и других природных М-холиноблокаторов, является четвертичным аммониевым соединением, в связи с чем плохо проникает через ГЭБ и не оказывает существенного влияния на функции ЦНС. Мидриаз и изменение аккомодации менее выражены, чем при использовании третичных алкалоидов.

Используется в основном в расчете на спазмолитическое действие при заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Назначают внутрь, ректально, п/к, в/мыш, в/в 2-3 раза в день.

ПР: сухость во рту, запор, тахикардия.

Ф.в.: драже 0,01, супп. 0,01, 2% р-р в амп. по 1 мл.

### **Ипратропия бромид (Ipratropium bromide, син. Atrovent)**

Синтетическое четвертичное производное атропина.

Будучи четвертичным аммониевым соединением, плохо всасывается и практически не оказывает системного атропиноподобного действия. При ингаляционном применении вызывает понижение тонуса гладкой мускулатуры бронхов. Действует постепенно, в связи с чем менее пригоден

для купирования астматического приступа по сравнению с агонистами  $\beta_2$  адренорецепторов. На бронхиальную секрецию влияния в терапевтических дозах не оказывает.

#### Применение

- в основном для профилактики бронхоспазма и подавления избыточной секреции бронхиальных желез при хронических обструктивных заболеваниях легких

Назначают в виде аэрозолей.

ПР: сухость во рту, раздражение слизистых, кашель, тошнота.

Ф.в.: дозируемый аэрозольный ингалятор 300 доз (20 мкг/доза), 0,25% р-р для ингаляций во флак. 15 мл.

#### **Пирензепин (Pirenzepine син. Gastrozepin)**

Синтетический М-холиноблокатор с селективным действием на  $M_1$ -холинорецепторы энтерохромафинных клеток слизистой оболочки желудка. Понижает секрецию соляной кислоты и пепсина, не оказывая в терапевтических дозах заметного влияния на М-холинорецепторы слюнных желез, сердца, гладкой мускулатуры глаз и других органов. Обладает низкой липофильностью и в ЦНС не проникает.

#### Применение

- при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки;
- других состояниях, требующих подавления секреции НСІ желудочного сока (рефлюкс-эзофагит, синдром Мелори-Вейса, Золлингера-Эллисона и т.п.).

Назначают внутрь.

ПР: сухость во рту, нарушения аппетита, тошнота, рвота, изменение частоты дефекаций.

Ф.в.: табл. 0, 025 и 0,05.

#### **Оксибутинин (Oxybutinin, син. Ditropan)**

Синтетический М-холиноблокатор. Проявляет селективность в отношении  $M_3$ -холинорецепторов, а также обладает прямым миотропным спазмолитическим действием. Понижает тонус и устраняет спазм гладкой мускулатуры желудка, кишечника, желче- и мочевыводящих путей.

Применяют при учащенном мочеиспускании, ночных позывах и недержании мочи

Ослабление тонуса гладкой мускулатуры стенки и детрузора мочевого пузыря приводит к увеличению емкости мочевого пузыря, сдерживает позывы и уменьшает частоту произвольных и непроизвольных мочеиспусканий.

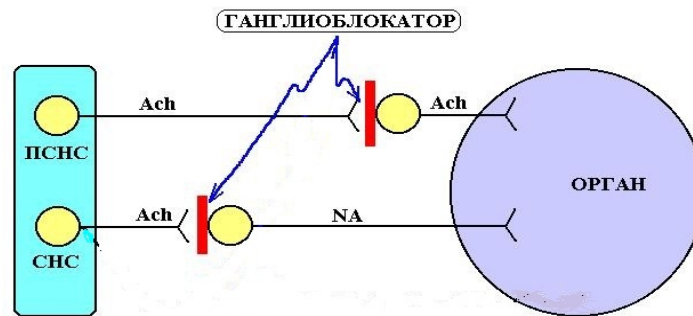
Назначают внутрь, может вводиться в мочевой пузырь.

ПР: обусловленные антихолинергическими свойствами сухость во рту, дизартрия, нарушение аккомодации, возможно спутанность сознания (при инстилляции в мочевой пузырь – не характерны). Может вызвать задержку мочеиспускания при гиперплазии предстательной железы. Противопоказан при глаукоме.

Ф,в.: табл. 0,005, 0,01

## Ганглиоблокирующие средства

Ганглиоблокирующие средства – это вещества, блокирующие Н-холинорецепторы синапсов вегетативных ганглиев и тем самым, нарушающие проведение импульсов с преганглионарных волокон на постганглионарные:

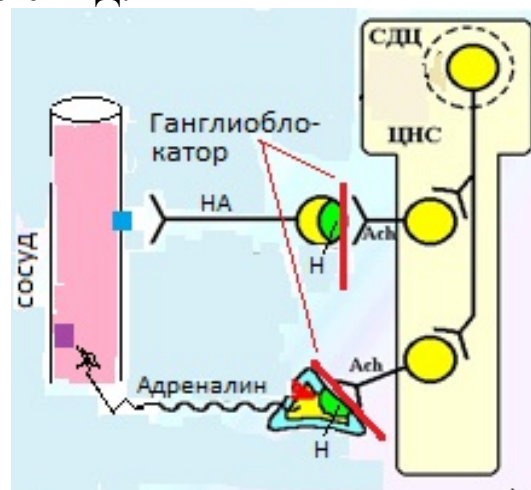


Относят гексаметония бензосульфат, триметафан.

### Эффекты

- снижают тонус сосудов, блокируя симпатические сосудосуживающие влияния;
- снижают секрецию адреналина хромаффинными клетками мозгового слоя надпочечников;

В результате ослабления нейрогенного и гуморального контроля сосудистого тонуса, сосуды расширяются, общее сопротивление току крови понижается и снижается АД:



- понижают тонус гладкой мускулатуры внутренних органов: желудка, кишечника, желче- и мочевыводящих путей, ослабляя парасимпатические влияния на эти органы;
- понижают секрецию слюны, желудочного, кишечного сока, потоотделение;
- ослабляют сократительную функцию матки, ослабляя влияние нервной системы. Но к концу беременности, во время родов, блокада Н-х.р. вегетативных ганглиев приводит к повышению сократительной

функции из-за усиления влияния на рецепторы гуморальных факторов плацентарного происхождения.

#### Применение

В настоящее время ганглиоблокаторы применяют редко: в основном в расчете на сосудорасширяющее действие для создания так называемой управляемой (регулируемой) гипотензии во время хирургических операций, (понижение АД уменьшает кровотечение в операционной ране), а также могут быть использованы для быстрого снижения артериального давления при тяжелых гипертензивных кризах, отеке легких и расслаивающей аневризме аорты, как альтернатива вазодилататору натрию нитропруссиду (ганглиоблокаторы не только понижают АД, но и блокируют возникновение патологических рефлексов, обусловленных вышеупомянутыми состояниями).

#### Особенности фармакологических свойств основных представителей

#### **Гексаметония бензосульфонат (Hexametonium benzosulfonas, син. Benzo hexonium)**

Синтетическое вещество. Представляет собой симметричное бис-четвертичное аммониевое соединение.

Является прототипом группы, т.е. вызывает все фармакологические эффекты, характерные для ганглиоблокирующих средств.

Ввиду того, что молекула сильно заряжена, гексаметоний плохо всасывается при приеме внутрь и практически не проникает в ЦНС.

#### Применение

Ранее гексаметоний использовали для лечения язвенной болезни желудка, 12-перстной кишки, однако в настоящее время, в связи с появлением более избирательно действующих лекарственных средств, по таким показаниям он не используется.

Гексаметоний может быть использован для быстрого понижения артериального давления при тяжелых гипертонических кризах и при неотложной помощи пациентам с отеком легких как альтернатива вазодилататору натрию нитропруссиду. Вводится при таких состояниях в/мыш., или в/в медленно, реже п/к.

Ф.в.: 2,5% р-р в амп. по 1 мл, таб. 0,1.

#### **Триметафан (Trimetaphan, син. Arfonad)**

Относится к сульфониевым соединениям.

По механизму действия и фармакологическим эффектам сходен с гексаметонием. Отличается от него кратковременностью ганглиоблокирующего действия (не более 5–20 минут).

#### Применение

- Для создания управляемой гипотензии во время хирургических операций (вводится в/в капельно), а также, подобно гексаметонию, при гипертензии, требующей экстренного вмешательства и для снижения АД у больных с расслаивающей аневризмой аорты или отеке легких (назначают в/в капельно)

Ф.в.: 5% р-р в амп. по 10 мл.

### Трепирium йодид (Trepirium iodide, син. Hygronium)

Также как и гексаметоний относится к бис-четвертичным аммониевым соединениям, но по длительности действия близок к триметафану и используется по тем же показаниям, что и последний. Назначают внутривенно, обычно капельно. Крайне не устойчив в растворах, в связи с чем их следует готовить непосредственно перед применением.

Ф.в.: порошок во флак. или амп. по 0,1.

#### Побочные реакции при применении ганглиоблокирующих средств.

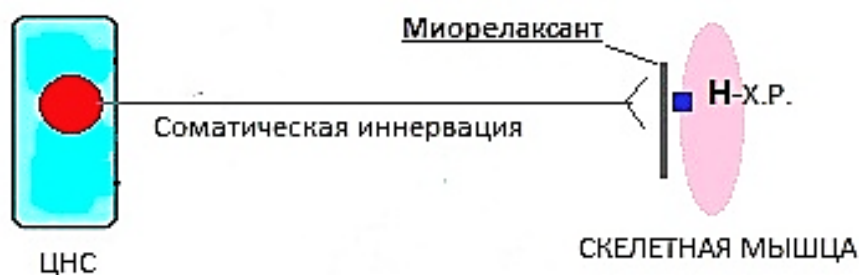
Обусловлены главным образом фармакодинамикой ганглиоблокаторов. Наиболее значимы:

- ортостатический коллапс (резкое понижение артериального давления при изменении положения тела из горизонтального в вертикальное), что связано с блокадой барорефлекса обеспечивающего поддержание адекватного АД при изменении положения тела
- атония ЖКТ, мочевого пузыря и обусловленные этим паралитическая непроходимость кишечника и задержка мочевыведения
- тахикардия
- паралич аккомодации и мидриаз
- сухость во рту

Передозировка ганглиоблокаторов может вызвать глубокую гипотензию и остановку дыхания.

### **Средства, блокирующие нервно-мышечную передачу (курареподобные средства, миорелаксанты)**

Это лекарственные вещества, вызывающие расслабление скелетных мышц. Оказывают влияние на Н-холинорецепторы мышечного типа ( $H_M$ -холинорецепторы). Подавляют передачу импульсов с окончаний соматических нервных волокон на скелетные мышцы:



По механизму действия разделены на 2 группы:

- с антидеполяризующим типом действия (тубокурарина хлорид, атракурия безилат, мивакурия хлорид, панкуроний, рокуроний)
- с деполяризующим типом действия (сукцинилхолин)

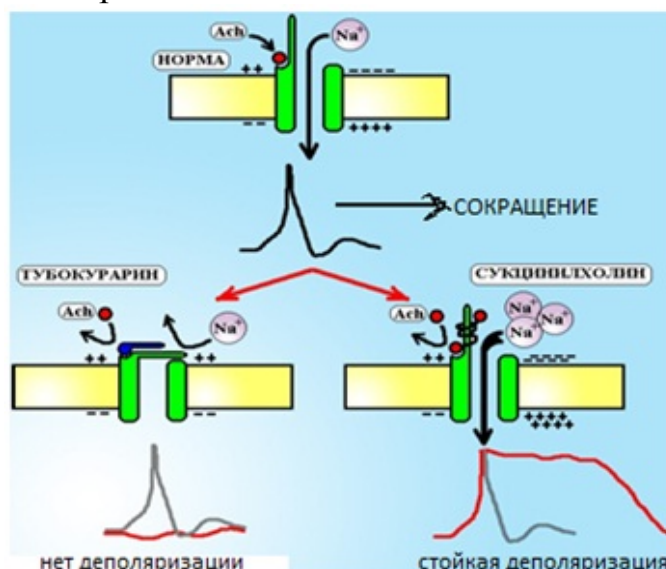
#### Механизм действия антидеполяризующих миорелаксантов

Вещества с таким типом действия являются антагонистами  $H_M$ -холинорецепторов. Они проникают в нервно-мышечные синапсы, связываются с  $H_M$ -холинорецепторами, блокируют их и препятствуют таким образом взаимодействию с ними медиатора ацетилхолина. Ацетилхолин, связываясь с  $H_M$ -х.р., активирует их, что приводит к деполяризации

постсинаптической мембраны, и инициирует сокращение мышцы. Если  $H_M$ -х.р. блокированы, ацетилхолин-медиатор не может связаться с ними и вызвать деполяризацию постсинаптической мембраны и сокращение мышечного волокна. Так как миорелаксанты с таким типом действия препятствуют деполяризующему действию ацетилхолина, их называют антидеполяризующими или недеполяризующими (не вызывающими деполяризации).

#### Механизм действия депполяризующих миорелаксантов

В отличие от антидеполяризующих, депполяризующие миорелаксанты, так же как и ацетилхолин, являются агонистами  $H_M$ -холинорецепторов. При попадании в организм они взаимодействуют с  $H_M$ -холинорецепторами в нервно-мышечных синапсах, активируют их и вызывают деполяризацию постсинаптической мембраны и сокращение мышечного волокна. Однако, в отличие от ацетилхолина, диссоциация комплекса миорелаксанти-рецептор медленная, а деполяризация постсинаптической мембраны стойкая, что вызывает так называемую деполяризационную блокаду нервно-мышечной передачи и приводит к расслаблению мышц:



#### Основные фармакокинетические свойства миорелаксантов.

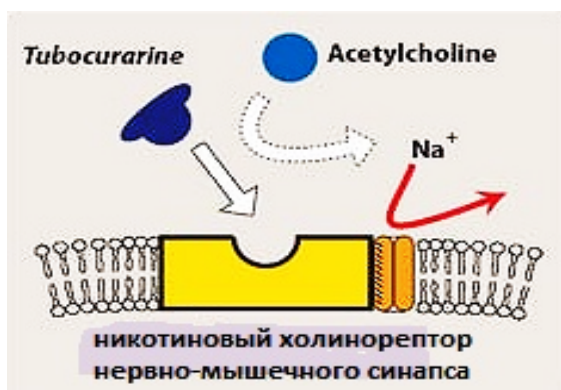
Большинство миорелаксантов содержит в своей структуре четвертичный атом азота, в связи с чем практически не всасываются при приеме внутрь и в расчете на резорбтивное действие должны вводиться инъекционным способом, обычно внутривенно, реже в/мыш. Они быстро распределяются по организму в основном экстрацеллюлярно. Через ГЭБ не проникают.

#### Особенности фармакологических свойств основных представителей.

##### Тубокурарина хлорид (Tubocurarine chloride)

Алкалоид, полученный из стрельного яда куаре южноамериканских индейцев.

Содержится в растениях рода *Strychnos*, произрастающих на территории Америки. Циклический бензилозохинолин.



Относится к миорелаксантам с антидеполяризующим типом действия. Проникает в нервно-мышечные синапсы, взаимодействует с Н<sub>М</sub>-холинорецепторами, блокирует их и препятствует деполяризующему действию на мембраны скелетных мышц медиатора ацетилхолина, что вызывает нарушение нервно-

мышечной передачи и расслабление скелетной мускулатуры.

Содержит в своей структуре четвертичный атом азота, в связи с чем неэффективен при приеме внутрь и вводится только парентерально, обычно внутривенно, для релаксации мышц в анестезиологии и хирургической практике.

Действие развивается в течение 1–1,5 мин, достигая максимума через 3–4 мин. При этом мышцы расслабляются в определенной последовательности: вначале мышцы пальцев рук, затем глаз → ног → шеи → спины → межреберные мышцы и диафрагма.

После однократного введения в дозе 0,015–0,025, действие сохраняется около 20–25 мин.

Недостатки:

1. Блокирует, хотя и слабо, Н<sub>Н</sub>-х.р. вегетативных ганглиев и хромаффинной ткани надпочечников, в связи с чем понижает АД и вызывает рефлекторную тахикардию;
2. Вызывает высвобождение из тучных клеток гистамина, в связи с чем возможен бронхоспазм, гипотензия, чрезмерная бронхиальная секреция и саливация.

Ф.в.: 1% р-р в амп. по 1 мл.

### **Атракурия безилат (Atracurium besilate, син. Tracrium)**

Синтетическое бисчетвертичное аммониевое соединение.

Сходен по структуре и действию с тубокурарином.

Отличается несколько меньшей продолжительностью действия (20–35 мин, при применении в дозе 0,3–0,6 мг/кг), что связывают с спонтанной деградацией атракурия. По этой же причине атракурий имеет определенные преимущества при применении у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью.

Ф.в.: 1% р-р для инъекций в амп. по 2,5 и 5 мл.

### **Мивакурия хлорид (Mivacurium chloride, син. Mivacron)**

Недеполяризующий миорелаксант с быстрым началом действия (2 мин.) и короткой продолжительностью (12–20 мин.), что приближает его по этим параметрам к сукцинилхолину.

Ф.в.: 0,2% р-р для инъекций в амп. по 5, 10 и 25 мл

### **Панкуроний бромид (Pancuronium bromide, син. Pavulon)**

Синтетическое стероидное соединение, содержащее 2 четвертичных атома азота.



Действует аналогично тубокурарину, но эффект после однократного введения сохраняется несколько дольше – 35–45 мин. В отличие от тубокурарина не вызывает высвобождения гистамина, однако в большей степени, по сравнению с ним, влияет на М-холинорецепторы, в связи с чем при его применении характерно возникновение тахикардии.

Ф.в.: 0,2% р-р в амп. по 2 мл.

### **Векуроний бромид (Vecuronium bromide, син. Norcuron)**

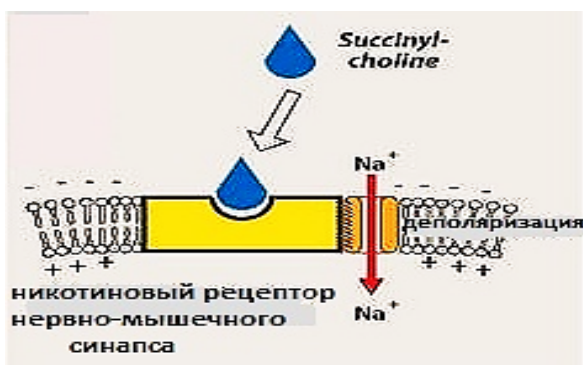
По структуре, как и панкуроний, является стероидным соединением, но содержит только один четвертичный атом азота. Также, как и панкуроний, является недеполяризующим миорелаксантом, но действует менее продолжительно (20–35 мин.) и не вызывает блокады М-холинорецепторов. На высвобождение гистамина не влияет.

Ф.в.: лиофилизированный порошок для инъекций во флак. по 0,004.

### **Сукцинилхолин (Succinylcholine, син. Dythilin, Listhenon, Suxamethonium)**

Синтетическое вещество. По химической структуре может рассматриваться как удвоенная молекула ацетилхолина.

Основной представитель депполяризующих миорелаксантов.



Оказывает возбуждающее влияние на  $H_M$  холинорецепторы нервно-мышечных синапсов. Это приводит к депполяризации мембран, что проявляется сокращением мышц (фасцикуляциям). Однако, ввиду медленного, в отличие от медиатора ацетилхолина, гидролиза, депполяризация стойкая, что и приводит к миорелаксации.

Эффект кратковременный. После однократного внутривенного введения в дозе 1,5–2 мг/кг, сохраняется 6–8 мин., что делает сукцинилхолин удобным при проведении кратковременных оперативных вмешательств, интубации трахеи, и т.п.

Неостигмин и другие антихолинэстеразные средства не являются антагонистами сукцинилхолина, наоборот, подавляя активность холинэстеразы, они удлиняют и усиливают его миорелаксирующее действие.

ПР: апноэ, мышечные боли.

Ф.в.: 2% р-р в амп. по 5 и 10 мл.

## АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства, оказывающие влияние на проведение импульсов в адренергических синапсах.

Так же как и холинергические средства, адренергические средства разделены на:

- адренопозитивные (стимулируют проведение импульсов, усиливают адренергические влияния, воспроизводят эффекты медиатора норадреналина)
- адренонегативные (затрудняют проведение импульсов, ослабляют адренергические влияния, блокируют действие медиатора норадреналина).

И те, и другие, в свою очередь, разделяют на группы в соответствии с типом рецепторов, с которыми эти вещества взаимодействуют, а также выделяют группы веществ непрямого действия.

Различают следующие типы адренорецепторов:

$\alpha_1$  – располагаются на мембранах гладкомышечных клеток радиальной мышцы радужки, сосудов кожи и внутренних органов, сфинктеров ЖКТ, в миометрии. Активация  $\alpha_1$ -адренорецепторов вызывает сокращение гладких мышц. Возбуждение  $\alpha_1$ -адренорецепторов в стенке желудка, кишечника вызывает понижение тонуса этих гладкомышечных органов.

$\alpha_2$  – располагаются пресинаптически на окончаниях адренергических волокон. Их возбуждение вызывает торможение выделения медиатора в синаптическую щель.

Часть  $\alpha_2$  рецепторов располагаются на постсинаптической мембране и по-видимому внесинаптически, в основном в сосудах, где они опосредуют действие циркулирующих в крови катехоламинов.

$\beta_1$  – эти адренорецепторы находятся в сердце. Их активация вызывает повышение автоматизма, проводимости и сократимости. Кроме того  $\beta_1$ -адренорецепторы ответственны за увеличение секреции ренина клетками ЮГА почек при повышении тонуса симпатической нервной системы.

$\beta_2$  – локализуются в гладкой мускулатуре дыхательных путей, ЖКТ, матки и сосудов, прежде всего скелетных мышц. Активация  $\beta_2$  рецепторов вызывает понижение тонуса гладких мышц.

Кроме того  $\beta_2$ -адренорецепторы находятся в печени. При их возбуждении усиливается гликогенолиз и повышается содержание в крови глюкозы.

$\beta_3$  – расположены на жировых клетках. Их активация вызывает усиление липолиза и повышение содержания в крови жирных кислот.

## АДРЕНОПОЗИТИВНЫЕ СРЕДСТВА / АДРЕНОМИМЕТИКИ

Адреномиметики – это вещества, возбуждающие адренорецепторы.

Классификация:

- $\alpha_1\alpha_2\beta_1\beta_2\beta_3$  адреномиметики – эpineфрина гидрохлорид (адреналина гидрохлорид)
- $\alpha_1\alpha_2\beta_1$  – адреномиметики – норэpineфрина гидротартрат (норадреналина гидротартрат)
- $\alpha_1$  – адреномиметики – фенилэфрин (мезатон), метоксамин, мидодрин
- $\alpha_2$  – адреномиметики – нафазолин (нафтизин), ксилометазолин, клонидин
- $\beta_1\beta_2$  – адреномиметики – изопреналин (изадрин), орципреналина сульфат
- $\beta_1$  – адреномиметики – добутамин
- $\beta_2$  – адреномиметики – фенотерол, сальбутамол, формотерол, сальметерол, гексопреналин
- адреномиметики косвенного действия (симпатомиметики) – эфедрина гидрохлорид

### Эpineфрина гидрохлорид (Epinephrine hydrochloride, син. Adrenaline hydrochloride)

Эндогенный катехоламин, продуцируемый в основном клетками мозгового слоя надпочечников.

Оказывает прямое стимулирующее влияние на все подтипы  $\alpha$  и  $\beta$ -адренорецепторов и воспроизводит тем самым эффекты, характерные для возбуждения симпатического отдела вегетативной нервной системы:

Глаз – расширение зрачка, снижение внутриглазного давления (из-за уменьшения продукции и увеличения оттока внутриглазной жидкости)

Бронхи – понижение тонуса мускулатуры и расширение просвета

ЖКТ – понижение тонуса, но повышение тонуса сфинктеров, замедление продвижения содержимого по ЖКТ

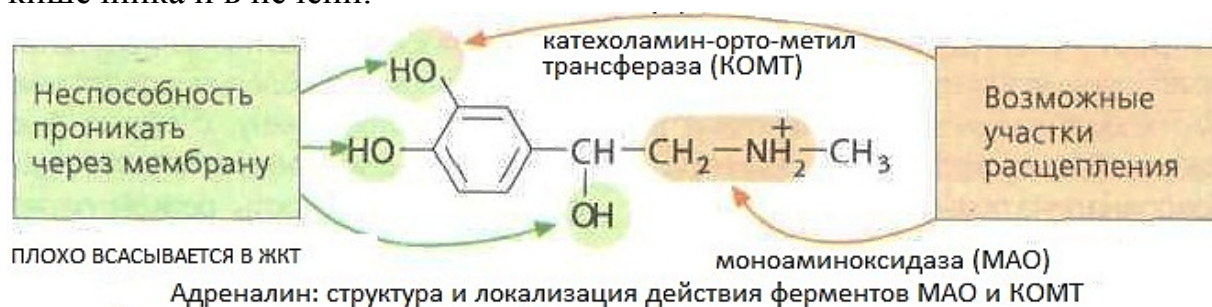
Мочевой пузырь – понижение тонуса тела, но повышение тонуса мускулатуры дна и сфинктеров, затруднение оттока мочи

Сердце – возбуждение  $\beta_1$  адренорецепторов приводит к повышению частоты и силы сердечных сокращений, повышению автоматизма и проводимости, работы сердца и потребности миокарда в кислороде. Могут возникнуть аритмии.

Сосуды – возбуждение  $\alpha_1$  адренорецепторов приводит к сужению сосудов,  $\beta_2$  адренорецепторов – к их расширению. Общее сопротивление току крови (ОПС) может понижаться, а может повышаться в зависимости от того, возбуждение каких рецепторов преобладает. В малых дозах возбуждаются, преимущественно,  $\beta$ -рецепторы – расширяются сосуды мышц, сердца, мозга – снижается ОПС и понижается диастолическое давление (ДД).

При повышении концентрации эpineфрина возбуждаются и  $\alpha$ -адренорецепторы – суживаются сосуды кожи, подкожной клетчатки, мезентериальные (сосуды брыжейки) – повышается ОПС, ДД и АД.

Действие эпинефрина непродолжительное из-за быстрого разрушения в тканях. При приеме внутрь он неэффективен из-за инактивации в слизистой кишечника и в печени.



Эпинефрин используется главным образом в расчете на резорбтивное действие:

- при анафилактическом шоке (рассчитывают на повышение АД и прекращение бронхоспазма). Вводят п/к, в/мыш., при необходимости – в/в
- для купирования бронхоспазма при астматическом статусе (п/к, в/мыш., при необходимости повторного введения – каждые 15 мин.)
- для купирования гипогликемической комы (эпинефрин повышает уровень глюкозы, усиливая гликогенолиз)
- при остановке сердца (в полости сердца, в/в или эндотрахеально).  
Реже эпинефрин применяется в расчете на местное действие:
- в глазной практике (при закапывании в глаз эпинефрин вызывает расширение зрачка, а также снижает продукцию и увеличивает отток внутриглазной жидкости, что выгодно отличает его от атропиноподобных средств, затрудняющих отток внутриглазной жидкости и вызывающих паралич аккомодации)
- эпинефрин может добавляться к растворам местных анестетиков для пролонгирования и усиления их действия (эпинефрин суживает сосуды, что ограничивает вымывание анестетика из мест введения).

НЭ: тахикардия, аритмия, повышение потребности миокарда в кислороде, что при использовании в больших дозах и при повторном введении может приводить к повреждению миокарда, паралитический илеус, острая задержка мочи, мышечный тремор, симптомы возбуждения ЦНС.

Применение эпинефрина противопоказано на фоне галотанового наркоза (галотан сенсibiliзирует миокард к действию катехоламинов, и их использование может привести к фибрилляции желудочков).

Ф.в.: 0,1% р-р в амп. по 1 мл и флак. по 10 мл.

**Норэпинефрина гидротартрат (Norepinephrine hydrotartrate, син. Noradrenalini hydrotartras)**

Эндогенный катехоламин. Выполняет функции нейромедиатора в симпатических постганглионарных нейронах и в ЦНС.

При введении в организм стимулирует  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  и  $\beta_1$  адренорецепторы, не оказывая, в отличие от эпинефрина, заметного влияния на  $\beta_2$  адренорецепторы.

Вызывает сужение сосудов и повышает АД, что может приводить к активации барорецепторов, рефлекторному усилению вагусных влияний на сердце и замедлению ритма сердечных сокращений.

Подобно эпинефрину действует непродолжительно из-за быстрой инактивации в тканях и неэффективен при приеме внутрь. Из-за резкого сужения сосудов и возможности, в связи с этим, развития ишемии и некроза в месте инъекции, норэпинефрин нельзя вводить подкожно.

Применение:

- в качестве сосудосуживающего средства при шоке и неотложной терапии гипотензивных состояний (назначают внутривенно капельно).

ПР: в основном обусловлены чрезмерным повышением АД.

Ф.в.: 0,2% р-р в амп. по 1 мл.

### **Фенилэфрин (Phenylephrine, син. Mesatonum)**

$\alpha$ -адреномиметик. Связывается и возбуждает преимущественно  $\alpha_1$ -адренорецепторы.

Резорбтивное действие при этом сопровождается сужением сосудов, увеличением сопротивления току крови и повышением АД. Это может, также, как и при приеме норэпинефрина, приводить к активации барорецепторов, рефлекторному усилению вагусных влияний на сердце и замедлению ритма сердечных сокращений.

При местном применении в глазной практике вызывает расширение зрачка, при нанесении на слизистые – уменьшает гиперемию и отек.

По активности уступает норэпинефрину и эпинефрину, но действие сохраняется дольше (фенилэфрин лишен одной гидроксильной группы в ароматическом цикле, что делает его менее доступным для разрушения КОМТ).

Применение:

- гипотония (в расчете на сосудосуживающее действие)
- пароксизм наджелудочковой тахикардии (в расчете на рефлекторное усиление вагусных влияний на сердце)
- в качестве мидриатика для диагностических процедур (в отличие от атропина и сходных с ним веществ не вызывает циклоплегии и не повышает внутриглазное давление)
- в качестве деконгестанта (сужение сосудов сопровождается уменьшением набухания и отека слизистых оболочек).

ПР: при применении в расчете на системное действие – в основном обусловлены чрезмерным повышением АД, при применении в качестве деконгестанта длительно и в больших дозах – атрофия слизистой оболочки и синдром отмены (пародоксальное усиление отека).

Ф.в.: 1% р-р в амп. по 1 мл.

### **Метоксамин (Metoxamine, син. VasoxyI)**

Селективный агонист  $\alpha_1$ -адренорецепторов. Оказывает действие, сходное с таковым фенилэфрина. Вызывает длительное повышение АД, вследствие вазоконстрикции, а также вызывает, опосредованную усилением вагусных влияний, брадикардию.

Применение:

Главным образом как сосудосуживающее средство, в расчете на резорбтивное действие.

Назначают в/мыш., или в/в медленно.

ПР: обусловлены в основном чрезмерным повышением АД.

Ф.в.: р-р в амп. 20 мг/мл.

### **Мидодрин (Midodrine, син. Gutrone)**

N-ацетамидное производное метоксамина и оказывает действие, сходное с ним.  $\alpha_1$ -адреномиметик. Отличается длительным действием и эффективностью при приеме внутрь.

Предложен для профилактики ортостатической гипотензии у лиц, склонным к частым постуральным реакциям.

Ф.в.: табл. 0,0025 и 0,005.

### **Нафазолин (Naphazoline, син. Naphthyzine, Privine)**

Производное имидазолина.

Связывается и возбуждает преимущественно  $\alpha_2$  адренорецепторы и используется как деконгестант местно при ринитах. При нанесении на слизистую оболочку носа вызывает сужение сосудов, что уменьшает ее набухание, экссудацию и отек воспаленной ткани и способствует ослаблению проявлений ринита.

Назначают по 1–2 капли несколько раз в день.

В расчете на системное действие не используется.

ПР: при длительном применении – атрофия слизистой оболочки (как результат ишемии, обусловленной длительным сужением сосудов) и синдром отмены, проявляющийся парадоксальным усилением проявлений ринита.

Ф.в.: 0,05% или 0,1% р-р во флак. по 10 мл.

### **Ксилометазолин (Xylomethazoline, син. Halazoline)**

Близок по структуре и действию к нафазолину.  $\alpha_2$ -адреномиметик.

Используется в расчете на местное действие в основном при ринитах, а также может быть полезен при ларингитах, синуситах и других состояниях, сопровождающихся отеком слизистых оболочек верхних дыхательных путей.

Назначают по 1–2 капли в нос или путем орошения слизистых оболочек с помощью распылителя.

ПР: сходные с таковыми нафазолина.

Ф.в.: 0,05% или 0,1% р-р во флак. по 10 мл.

Сходным действием с предыдущими  $\alpha_2$ -адреномиметиками обладают Оксиметазолин (Називин), Инданазин (Фариал), Тетризолин (Визин).

### **Клонидин (Clonidine, син. Clophelin)**

Производное имидазолина. Так же, как и нафазолин и ксилометазолин, является  $\alpha_2$ -адреномиметиком и при нанесении на слизистые оболочки вызывает сужение сосудов, возбуждая, как полагают,  $\alpha_2$  внесинаптические рецепторы. Однако в тех дозах, в которых он применяется в расчете на резорбтивное действие (1-2 мкг/кг), клонидин вызывает возбуждение  $\alpha_2$  пресинаптических рецепторов, что приводит к торможению высвобождения медиатора норадреналина из нервных окончаний и ослаблению адренергической передачи. Такое действие клонидина в ЦНС вызывает ослабление потока симпатических импульсов на периферию, что сопровождается расширением сосудов, замедлением сердечного ритма, уменьшением продукции ренина и приводит к понижению АД.

Клонидин угнетает функции ЦНС и вызывает седативный эффект.

Применение:

- в основном как антигипертензивное средство.

Назначают внутрь, на кожу, при необходимости - в/в., в/мыш., под язык

ПР: сонливость, сухость во рту, запор, ортостатическая гипотензия, задержка в организме натрия и воды, синдром отмены, при передозировке возможно развитие комы, при местном применении – раздражающее действие.

Ф.в.: табл. 0,000075 и 0,00015, 0,1% р-р в амп. по 1мл, трансдермальные терапевтические пленки (Catapres – TTS), содержащие 0,0025, 0,005 или 0,0075 клонидина и высвобождающие соответственно 100, 200 и 300 мкг вещества в сутки.

### **Изопреналина гидрохлорид (Isoprenaline hydrochloride, син. Isadrine)**

$\beta_1\beta_2$  – адреномиметик. Синтетический катехоламин. Связывается и возбуждает  $\beta_1$  и  $\beta_2$  адренорецепторы.

Возбуждение  $\beta_1$  адренорецепторов приводит к повышению частоты и силы сердечных сокращений, увеличению сердечного выброса и облегчению атриовентрикулярной проводимости.

Активация  $\beta_2$  адренорецепторов вызывает расслабление гладкой мускулатуры, что приводит к понижанию тонуса бронхов, расширению сосудов и ослаблению сократительной функции матки.

В отличие от эндогенных катехоламинов (эпинефрина, норэпинефрина, дофамина) более устойчив в тканях и действует продолжительнее.

Применение:

- ингаляционно для купирования и предупреждения приступов бронхиальной астмы
- внутривенно (или под язык) при брадиаритмиях, полной атриовентрикулярной блокаде (при неэффективности атропина).

ПР: тахикардия, нарушение сердечного ритма, тремор, гипотония, повышение потребности миокарда в кислороде, что при повторных введениях в больших дозах может приводить к повреждению миокарда и развитию некроза.



Ф.в.: 0,5% или 1% р-р для ингаляций во флак. по 25 и 100 мл, табл. для приема под язык по 0,005.

### **Добутамин (Dobutamine, син. Dobutrex)**

Синтетический катехоламин. Производное изопротеренола. Стимулирует преимущественно  $\beta_1$ -адренорецепторы.

Используется внутривенно. При в/в введении в терапевтических дозах повышает сократительную функцию сердца, увеличивает сердечный выброс и, в меньшей степени, ЧСС.

В отличие от эпинефрина, норэпинефрина, дофамина, не вызывает повышения общего периферического сопротивления току крови (ОПС), что делает его более удобным для лечения острой сердечной недостаточности и кардиогенного шока.

ПР: аритмии, повышение риска внезапной коронарной смерти.

Ф.в.: 0,5% р-р в амп. по 50 мл, 1,25% р-р в амп. по 20 мл, лиофилизированный порошок для инъекций во флак. по 0,25.

### **Орципреналина сульфат (Orciprenalini sulfas, син. Astmopent, Metaproterenol)**

По химической структуре и фармакологическим свойствам близок к изопреналину. Является стимулятором  $\beta_1\beta_2$  адренорецепторов, но, по сравнению с изопреналином, действует более избирательно на  $\beta_2$  адренорецепторы и в меньшей степени вызывает тахикардию и понижение АД.

Применение.

- для купирования и предупреждения приступов бронхиальной астмы (в виде ингаляций)
- для ослабления атриовентрикулярной блокады (в/в)
- для профилактики приступов Адамса – Стокса (кратковременной остановки сердца, обусловленной, например, слабостью синусового узла) – внутрь.

Ф.в.: дозируемый аэрозольный ингалятор 400 доз (750 мкг/доза), 0,05% р-р в амп. по 1 мл, табл. 0,02.

### **Сальбутамол (Salbutamol, син. Ventolin, Albuterol)**

Избирательно действующий  $\beta_2$  адреномиметик.

В терапевтических дозах не оказывает существенного влияния на другие подтипы адренорецепторов.

Расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и предупреждает или купирует бронхоспазм. Подавляет сокращение миометрии и предупреждает преждевременные роды. Вызывает расширение сосудов.

В отличие от изопреналина в меньшей степени подвергается разрушению в тканях и действует более продолжительно.

Применение

- ингаляционно в качестве бронхолитического средства при бронхиальной астме (эффект сохраняется 3–4 часа)

- внутрь, внутривенно в качестве токолитического при угрозе выкидыша и преждевременных или бурно протекающих родах

ПР: при передозировке возможны тахикардия (влияние на  $\beta_1$ -адренорецепторы), снижение АД (из-за возбуждения  $\beta_2$ -адренорецепторов и расширения в связи с этим сосудов), тремор, симптомы возбуждения ЦНС.

Ф.в.: дозируемый аэрозольный ингалятор 120, 200 или 400 доз (25 или 100 мкг/доза), табл. 0,002 и 0,004, 0,1% р-р в амп. по 5 мл.

### **Фенотерол (Fenoterol, син. Berotec)**

По структуре и действию близок к орципреналину, но является более избирательным стимулятором  $\beta_2$  адренорецепторов и оказывает в связи с этим более избирательное, сильное и относительно длительное бронхолитическое действие с меньшим числом побочных эффектов. Считают также, что фенотерол усиливает активность мерцательного эпителия и ускоряет мукоцилиарный транспорт.

#### **Применение**

- для купирования и профилактики приступов бронхиальной астмы. Назначается в виде ингаляций. Эффект сохраняется 2-3 часа.

Ф.в.: дозируемый аэрозольный ингалятор 100 или 200 доз (100 и 200 мкг/доза), а также в сочетании с м-холиноблокатором ипратропиумом (аэрозоль Berodual) и кромолином (Ditec).

### **Формотерол (Formoterol)**

Относится к новому поколению  $\beta_2$  селективных агонистов.

Отличается длительностью своего действия (до 12 часов), что, как полагают, связано с более высокой липофильностью вещества. Это позволяет ему растворяться и накапливаться в липидных мембранах гладкомышечных клеток. Таким образом создается своеобразное депо лекарственного средства, медленно высвобождающее вещество, что обеспечивает его длительное воздействие на близлежащие  $\beta_2$  адренорецепторы.

Используется как бронхолитическое средство, для профилактики приступов.

Назначают в виде ингаляций по 12– 24 мкг (1-2 спрей-дозе) 2 раза в день

ПР: такие же, как и при применении других  $\beta_2$ -адреномиметиков (см. сальбутамол).

Ф.в.: порошок для ингаляций в капс. по 12 мкг, порошковый ингалятор 60 доз (4,5 и 9 мкг/доза).

### **Сальметерол (Salmeterol, син. Serevent)**

По основным характеристикам сходен с формотеролом и так же как и он используется для профилактики приступов бронхоспазма. Для купирования приступов удушья не предназначен, в связи с медленным развитием эффекта.

Применяют ингаляционно по 1–2 спрей-дозе 2 раза в день.

Ф.в.: дозируемый аэрозольный ингалятор 60 и 120 доз (25 мкг/ доза), порошок для ингаляций в ротадисках 4 дозы (50 мкг/доза).

### **Гексопреналин (Hexoprenaline, син. Gynipral)**

Селективный  $\beta_2$  адреномиметик. Активируя  $\beta_2$ -адренорецепторы вызывает понижение тонуса гладкой мускулатуры бронхов, сосудистой стенки, миометрия. Последнее позволяет использовать гексопреналин в качестве токолитического средства. При угрозе преждевременных родов подавление сократительной функции миометрия снижает интенсивность и частоту маточных сокращений, что сопровождается прекращением преждевременных схваток.

Назначают в/в (при угрозе и развитии преждевременных родов), для длительного токолиза – внутрь.

ПР: гипотензия, тахикардия, головокружение, головная боль, беспокойство, тошнота, рвота, сухость во рту, гипергликемия.

Ф.в.: табл. 0,0005, р-р для инъекций 10 мкг в амп. по 2 мл.

### **Эфедрина гидрохлорид (Ephedrine hydrochloride)**

Алкалоид, содержащийся в растениях семейства эфедровых.

Является непрямым адреномиметиком. Усиливает высвобождение из нервных окончаний медиатора норэпинефрина, что приводит к возбуждению  $\alpha$  и  $\beta$  адренорецепторов.

Вызывает эффекты, сходные с таковыми эпинефрина: повышает частоту и силу сердечных сокращений, суживает сосуды и повышает АД, понижает тонус бронхов, замедляет моторику ЖКТ, понижает тонус детрузора, но повышает тонус сфинктера мочевого пузыря и гладкомышечных элементов предстательной железы, расширяет зрачки.

В отличие от эпинефрина, более устойчив к воздействию инактивирующих ферментов (МАО и КОМТ), в связи с чем действует более продолжительно и эффективен при приеме внутрь. Является более липофильным веществом, лучше проникает через ГЭБ и оказывает более выраженное стимулирующее влияние на ЦНС.

Применение:

- для снятия бронхоспазма (п/к, в/мыш., внутрь)
- как деконгестант (при простудных и аллергических заболеваниях, сопровождающихся отеком слизистой оболочек верхних дыхательных путей, заложенностью носа, кашлем) – местно интраназально, ингаляционно, внутрь
- как сосудосуживающее в расчете на резорбтивное действие (в/в) – редко.

ПР: обусловлены чрезмерной стимуляцией  $\alpha$  и  $\beta$  адренорецепторов (тахикардия, аритмия, гипертензия, запор, задержка мочи, возбуждение, бессонница), при частом повторном применении – тахифилаксия.

Ф.в.: табл. 0,002; 0,003; 0,01 и 0,025, 5% р-р в амп. по 1 мл, 2% или 3% р-ры во флак. для интраназального введения.

## АДРЕНОНЕГАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Это вещества, которые затрудняют передачу импульсов в адренергических синапсах. Они или блокируют  $\alpha$  и  $\beta$  адренорецепторы, или нарушают выделение медиатора в синаптическую щель.

Классификация

### 1. Средства, блокирующие $\alpha$ -адренорецепторы:

- неселективные ( $\alpha_1\alpha_2$ ) адреноблокаторы – фентоламин
- селективные  $\alpha_1$  адреноблокаторы – празозин, тамсулазин
- селективные  $\alpha_2$  адреноблокаторы – йохимбин

### 2. Средства, блокирующие $\beta$ -адренорецепторы

- неселективные ( $\beta_1\beta_2$ ) адреноблокаторы – пропранолол, окспренолол, пиндолол
- селективные  $\beta_1$  адреноблокаторы – метопролол, бетаксолол, эсмолол

3. Средства, блокирующие  $\alpha$  и  $\beta$  адренорецепторы – лабеталол, карведилол

### 4. Симпатолитические средства – гуанетидин, резерпин.

Особенности фармакологических свойств основных представителей.

#### **Фентоламин (Phentolamine, син. Regitine)**

Производное имидазолина.

Фентоламин блокирует  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$  адренорецепторы и препятствует таким образом взаимодействию с ними катехоламинов: нейромедиатора норэпинефрина и циркулирующих в крови эпинефрина, норэпинефрина, продуцируемых хромоаффинной тканью надпочечников, а также лекарственных веществ, являющихся агонистами  $\alpha$ -адренорецепторов.

Эффекты

Блокируя  $\alpha_1$  адренорецепторы, локализованные на постсинаптической мембране в адренергических синапсах, он ослабляет симпатические влияния на клетки исполнительных органов и вызывает понижение тонуса гладкой мускулатуры, что может приводить к:

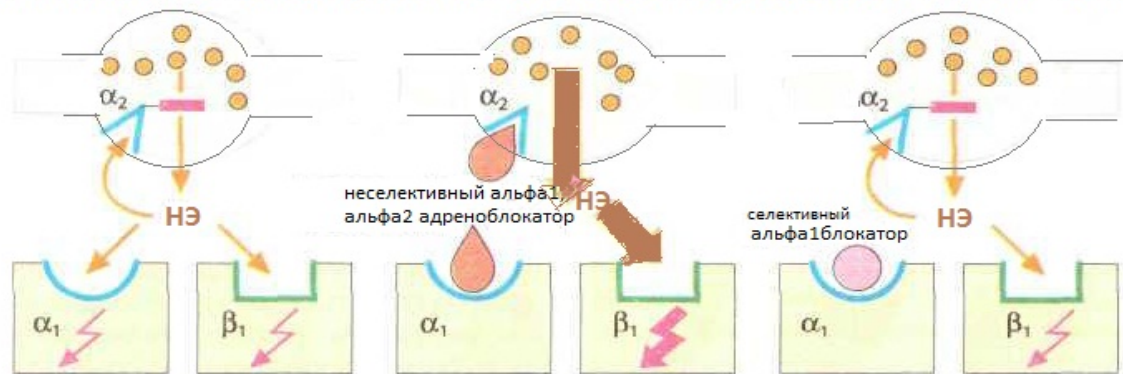
- расширению сосудов, особенно кожи и мезентериальных, и, в связи с этим, понижению ОПС и АД

Блокада  $\alpha_2$  адренорецепторов, располагающихся пресинаптически в адренергических синапсах (возбуждение которых, как указывалось выше, приводит к ограничению выделения нейромедиатора в синаптическую щель), вызывает усиление высвобождения нейромедиатора норэпинефрина из адренергических нейронов, что может привести к усилению его влияния на оставшиеся незаблокированными  $\beta$  адренорецепторы (см. рисунок).

С блокадой  $\alpha_2$  пресинаптических адренорецепторов связывают повышение частоты сердечных сокращений, вызываемое фентоламином.

Усиление работы сердца приводит к увеличению минутного объема крови, что ограничивает гипотензивное действие фентоламина так, что оно отчетливо проявляется только в ортостазе.

#### ВЛИЯНИЕ АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НА АУТОИНГИБИРОВАНИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ НОРЭПИНЕФРИНА



Фентоламин блокирует также  $\alpha_2$ -адренорецепторы, локализованные внесинаптически, в основном в сосудах и ограничивает таким образом действие циркулирующих в крови катехоламинов, продуцируемых хромаффинной тканью прежде всего надпочечников. Это может препятствовать их сосудосуживающему действию, что особенно заметно при феохромоцитоме – гормонопродуцирующей опухоли мозгового вещества надпочечников.

#### Применение

В настоящее время фентоламин применяют главным образом для профилактики гипертензивных кризов во время подготовки и проведения операции при феохромоцитоме.

ПР: тахикардия, головокружение, набухание слизистой оболочки и заложенность носа, тошнота, рвота, диарея, ортостатический коллапс.

Ф.в.: табл. 0,25 (в виде гидрохлорида) и, за рубежом, 0,5% р-р в амп. (в виде метансульфоната)

#### **Празозин (Prazosin, син. Minipress, Adversuten)**

Синтетическое вещество, содержащее в своей структуре пиперазинилхиназолиновый гетероцикл.

Блокирует только постсинаптические  $\alpha_1$ -адренорецепторы.

Препятствует связыванию с ними нейромедиатора норэпинефрина и ослабляет таким образом симпатические влияния, которые реализуются через  $\alpha_1$  адренорецепторы

Основной эффект – это расширение сосудов. Расширяются артерии и вены, уменьшается общее периферическое сопротивление (ОПС) и венозный возврат к сердцу, понижается минутный объем сердца (МОК) и снижается АД. В отличие от фентоламина, празозин не влияет на пресинаптические  $\alpha_2$  адренорецепторы, не нарушает выделения медиатора норэпинефрина в синаптическую щель и не вызывает при применении в терапевтических дозах заметной тахикардии (см. рисунок выше).

Из других эффектов возможен миоз, усиление моторики ЖКТ, ослабление тонуса миометрия, дна мочевого пузыря.

Применение.

- для лечения артериальной гипертензии, а также застойной сердечной недостаточности.

Назначают внутрь.

ПР: постуральная (ортостатическая) гипотензия, коллапс, головная боль, слабость, сонливость, диарея.

Ф.в.: табл. и капс. 0,001, 0,002 и 0,005.

### **Тамсулозин (Tamsulosin, син. Omnic)**

Производное метоксибензенсульфонамида.

По действию сходен с празозином. Блокирует  $\alpha_1$  адренорецепторы. На  $\alpha_2$  адренорецепторы влияния не оказывает. В отличие от празозина избирательно действует преимущественно на  $\alpha_{1A}$  подтип адренорецепторов, располагающихся в гладкой мускулатуре дна мочевого пузыря, простатической части уретры и мышечных элементах предстательной железы. Блокада этих рецепторов сопровождается понижением тонуса гладкой мускулатуры, соответствующей локализации, что способствует улучшению оттока мочи.

В меньшей степени, по сравнению с празозином, влияет на тонус сосудов и не вызывает в терапевтических дозах понижения АД.

Применение

- при нарушениях оттока мочи при доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Назначают внутрь.

ПР: головокружение, головная боль, сердцебиение, ортостатическая гипотония, ретроградная эякуляция.

Ф.в.: капс. 0,0004.

### **Йохимбин (Yochimbine)**

По химической природе алкалоид.

Оказывает избирательное блокирующее действие на  $\alpha_2$  адренорецепторы.

Блокада  $\alpha_2$  пресинаптических рецепторов сопровождается усилением высвобождения нейромедиатора норэпинефрина (и дофамина) из адренергических нейронов, что может привести к усилению адренергических передачи.

Действует в ЦНС и на периферии.

Вызывает повышение частоты и силы сердечных сокращений, повышение АД, усиливает психомоторную активность.

В настоящее время его пытаются применять для лечения сексуальной дисфункции у мужчин. Возможно, он может быть полезен для предупреждения ортостатической гипотензии у лиц с врожденной склонностью к ее возникновению, а также для лечения сахарного диабета (активация  $\alpha_2$  адренорецепторов тормозит продукцию инсулина  $\beta$  клетками поджелудочной железы).

Назначают внутрь.

ПР: беспокойство, возбуждение, бессонница, головная боль, тремор, тахикардия, тошнота.

Ф.в.: табл. 0,005.

### **Пропранолол (Propranolol, син. Anaprilin)**

$\beta_1\beta_2$ -адреноблокатор. Блокирует  $\beta_1$  и  $\beta_2$  адренорецепторы и препятствует связыванию с ними нейромедиатора норэпинефрина и катехоламинов, циркулирующих в крови, а также лекарств – агонистов этих рецепторов и блокирует их действие.

#### **Эффекты**

**Сердце.** Блокада  $\beta_1$  адренорецепторов вызывает торможение работы сердца. Понижается автоматизм, проводимость, увеличивается эффективный рефрактерный период, понижается сила и частота сердечных сокращений, уменьшается систолический выброс и минутный объем крови. Снижение минутного объема крови может явиться причиной понижения АД.

**Сосуды.** Через  $\beta_2$  адренорецепторы на сосуды передаются сосудорасширяющие симпатические влияния. Их блокада вызывает сужение сосудов, повышение общего сопротивления току крови (ОПС). Однако при длительном применении пропранолола блокируются  $\beta_1$  адренорецепторы клеток юктагломерулярного аппарата (ЮГА) почек. В итоге снижается образование ангиотензина II и ослабляется его сосудосуживающее действие. Сосуды расширяются и общее периферическое сопротивление току крови снижается.

**Бронхи.** Повышается тонус гладкой мускулатуры бронхов и бронхи суживаются. Может возникнуть бронхоспазм.

**ЖКТ, мочевой пузырь, матка.** Блокада  $\beta_2$  рецепторов может приводить к повышению тонуса этих полых гладкомышечных органов.

**Обмен веществ.** Пропранолол блокирует действие эпинефрина на  $\beta$  адренорецепторы клеток печени и жировой ткани. Угнетается гликогенолиз и липолиз.

#### **Применение.**

- для лечения артериальной гипертензии (понижает частоту и силу сердечных сокращений и снижает МОК, понижает секрецию ренина и уменьшает ОПС)
- для лечения стенокардии (уменьшает работу сердца и таким образом потребность миокарда в кислороде)
- при нарушениях ритма сердечных сокращений – тахиаритмиях и экстрасистолии (понижает автоматизм, замедляет проводимость и увеличивает эффективный рефрактерный период)
- для подавления эссенциального тремора (блокирует пресинаптические  $\beta_2$  адренорецепторы и понижает высвобождение медиатора ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах)
- для лечения глаукомы (снижает секрецию водянистой влаги)
- при гипертиреозидизме (ограничивает влияние катехоламинов на сердце и тем самым уменьшает проявления тахикардии)



Назначают внутрь, при необходимости вводят внутривенно. В глазной практике используют в виде глазных капель.

ПР: бронхоспазм, периферический вазоспазм, сердечная недостаточность и блокады проводящей системы сердца, у больных сахарным диабетом может спровоцировать гипогликемию (препятствует гликогенолизу), синдром отмены.

Ф.в.: табл. 0,01, 0,04, 0,1% р-р в амп. по 1 и 5 мл, глазные капли 1% (Tonam).

### **Оксспренолол (Oxprenolol, син. Trasicor)**

По действию близок к пропранололу. Является  $\beta_1\beta_2$ -адреноблокатором и, подобно пропранололу, оказывает антиангинальное, антиаритмическое и гипотензивное действие, но, в отличие от него, оказывает менее выраженное влияние на силу и частоту сердечных сокращений в покое, а также, как считают, реже вызывает бронхоспазм. Объясняют это тем, что окспренолол является парциальным агонистом  $\beta$  рецепторов. Такие  $\beta$ -блокаторы относят к «обладающим внутренней симпатомиметической активностью».

Назначают внутрь.

Ф.в.: табл. 0,02 или 0,08.

### **Пиндолол (Pindolol, син. Visken)**

Является неизбирательным  $\beta$ -адреноблокатором, обладающим внутренней симпатомиметической активностью, близким по действию с окспренололом. Оказывает антиангинальное, антиаритмическое и гипотензивное действие.

Используется как антиаритмическое средство, при предсердных (наджелудочковых) экстрасистолах

Назначают внутрь.

Ф.в.: табл. 0,005.

### **Метопролол (Metoprolol, син. Lopressol)**

Является избирательным (кардиоселективным)  $\beta_1$ -адреноблокатором. Блокирует преимущественно  $\beta_1$  адренорецепторы сердца. Понижает автоматизм, частоту и силу сердечных сокращений, замедляет проводимость, увеличивает эффективный рефрактерный период.

Применяется при артериальной гипертензии, стенокардии, аритмиях (суправентрикулярной тахикардии, фибрилляции предсердий, желудочковой экстрасистолии), при гипертиреозе, для профилактики повторных инфарктов миокарда.

Реже вызывает бронхоспазм и мало влияет на толерантность к глюкозе (не действует на  $\beta_2$ -адренорецепторы).

Назначают внутрь.

Ф.в.: табл. 0,025, 0,05 и 0,1, табл. с замедленным высвобождением 0,05, 0,1 и 0,2, 0,1% р-р в амп. по 1 мл.

### **Бетаксолол (Betaxolol, син. Kerlon)**

Кардиоселективный  $\beta_1$ -блокатор. Отличается от метопролола большей продолжительностью действия.

Назначают по тем же показаниям, что и метопролол (артериальная гипертензия, стенокардия, тахиаритмии, при гипертиреозе, для профилактики повторных инфарктов миокарда), 1 раз в сутки внутрь.

Используется также местно для лечения глаукомы. Вызывает понижение образования внутриглазной жидкости ( $\beta$ -блокаторы более удобны для лечения открытоугольной глаукомы, так их действие более длительное, чем М-холиномиметиков или эпинефрина. При остром приступе закрытоугольной глаукомы  $\beta$ -блокаторы не применяют, так как их действие развивается медленно).

Ф.в.: табл. 0,01, 0,02, глазные капли 0,5% р-р во флак. по 5 мл.

#### **Эсмолол (Esmolol, син. Brevibloc)**

Кардиоселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор. В организме быстро гидролизуется, в связи с чем действует кратковременно – минуты. Удобен для быстрой и кратковременной нормализации частоты сокращений желудочков у пациентов, у которых фибрилляция или трепетание предсердий возникли во время или тотчас после хирургических операций, а также при других подобного рода экстренных ситуациях.

Вводят внутривенно.

ПР: спутанность сознания, гиперемия лица, брадикардия, состояние тревоги.

Ф.в.: 1% р-р во флак. по 10 мл и 25% р-р концентрат в амп. по 10 мл.

#### **Лабеталол (Labetalol, син. Trandate)**

Представляет собой рацемическую смесь 4 стереоизомеров: 2 из которых не активны, а один (SR) -  $\alpha$ -адреноблокатор с преимущественным влиянием на  $\alpha_1$  адренорецепторы, а второй (RR) -  $\beta$ -блокатор.

Фармакологические эффекты обусловлены одновременной блокадой  $\alpha$  и  $\beta$  адренорецепторов. Блокада  $\alpha$  рецепторов, как известно, вызывает расширение сосудов, уменьшение ОПС и понижение АД. В ответ на снижение АД активируются барорецепторы, что вызывает рефлекторное повышение частоты сердечных сокращений и тахикардию. Гипотензия, которую вызывает лабеталол, сопровождается меньшей тахикардией, чем при введении других веществ, блокирующих  $\alpha$ -адренорецепторы (например, празозина и, тем более, фентоламина), так как лабеталол одновременно блокирует  $\beta_1$  рецепторы сердца.

Ф.в.: табл. 0,1 и 0,2, 1% р-р в амп. по 5 мл.

#### **Карведилол (Carvedilol, син. Karveland)**

Адреноблокатор, сочетающий в себе блокирующее влияние на  $\beta_1\beta_2$  и  $\alpha_1$  адренорецепторы.

Обладает антигипертензивными и антиангинальными свойствами.

Назначают внутрь при артериальной гипертензии, ИБС и хронической недостаточности кровообращения.

Ф.в.: табл. 0,0065, 0,0125 и 0,025.

### **Гуанетидин (Guanetidine, син. Ismelin, Octadin)**

Отличается по механизму действия от предыдущих антиадренергических средств тем, что не действует непосредственно на рецепторы.

Гуанетидин проникает в нейроны, используя те же транспортные системы, что и медиатор норэпинефрин, тем самым нарушая его обратный нейрональный захват и угнетая таким образом восстановление запасов норэпинефрина в окончаниях адренергических нервных волокон. Внутри нейронов гуанетидин проникает в нейросекреторные везикулы и вытесняет из них норэпинефрин, постепенно замещая его и действует как ложный нейромедиатор, т.е. высвобождается в синаптическую щель вместо норэпинефрина под влиянием нервных импульсов.

В совокупности это приводит к блокаде синаптической передачи в адренергических синапсах и ослаблению адренергических влияний.

#### **Эффекты**

**Сосуды.** Блокада симпатических влияний на сосуды (десимпатизация) приводит к их расширению, понижению ОПС и АД.

**Сердце.** Десимпатизация сопровождается понижением работы сердца, что также способствует падению АД

Гипотензивное действие развивается постепенно (по мере истощения запасов норэпинефрина в окончаниях симпатических нервных волокнах) и сохраняется длительно после отмены (по мере восстановления адекватного содержания медиатора).

#### **Другие эффекты**

Гуанетидин вызывает повышение секреции и усиление моторики ЖКТ (симпатические влияния являются тормозными в отношении этих функций и их ослабление приводит к усилению влияний парасимпатической иннервации), повышение тонуса гладкой мускулатуры бронхов.

#### **Применение.**

- для лечения артериальной гипертензии (назначают внутрь)
- при глаукоме (местно в виде глазных капель)

ПР: ортостатическая гипотензия, сердечная недостаточность, спазм бронхов, диарея, обострение язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки.

Противопоказан для понижения АД у больных феохромоцитомой, в связи с тем, что вытеснение из депо значительных количеств норэпинефрина и эпинефрина может привести к резкому повышению АД.

Ф.в.: табл. 0,025.

### **Резерпин (Reserpine)**

Алкалоид. Нарушает структуру и функции мембран нейросекреторных везикул, что приводит к утрате ими способности аккумулировать норэпинефрин и дофамин. Катехоламины выходят в аксоплазму, где могут быть разрушены под влиянием фермента моноаминоксидазы (МАО) и в ответ на нервный импульс в синаптическую щель будет выделяться мало медиатора, что приводит к ослаблению симпатических влияний.

Вызывает те же эффекты, что и гуанетидин.

Отличается тем, что проникает в ГЭБ и может ослабить адренергические влияния в ЦНС и вызвать депрессию.

Применяется по тем же показаниям, что и гуанетидин.

ПР: угнетение ЦНС, заложенность носа, обострение симптомов язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, повышение частоты рака молочной железы у женщин в постменопаузный период.

Ф.в.: табл. 0,0001, 0,00025.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

Традиционно к лекарственным средствам такого типа относят:

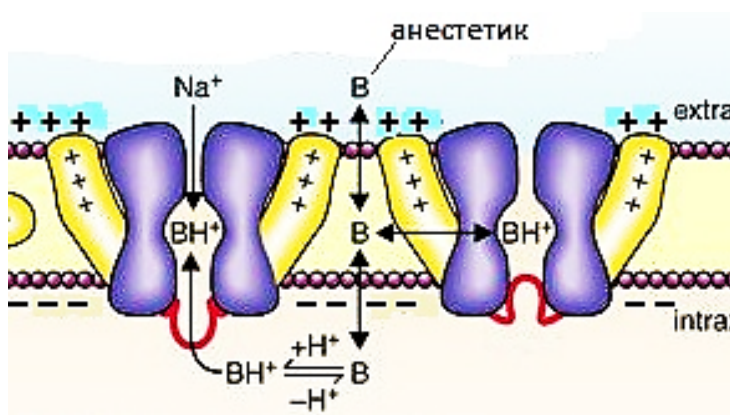
- местные анестетики
- вяжущие средства
- обволакивающие средства
- адсорбирующие средства
- раздражающие средства.

### МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ (или местноанестезирующие средства)

Это вещества, подавляющие возбудимость чувствительных окончаний и проведение возбуждения по нервным проводникам в месте их непосредственного взаимодействия с ними, что приводит к потере чувствительности и возникновению анестезии.

Механизм действия

Местные анестетики проникают в нервные волокна, там протонируются,



накапливаются, связываются с натриевыми каналами и блокируют их:

Нарушается вход ионов  $\text{Na}^+$  в клетки и затрудняется деполяризация мембраны и блокируется формирование потенциала действия и, как следствие, генерация нервных импульсов или их проведение по нервному волокну.

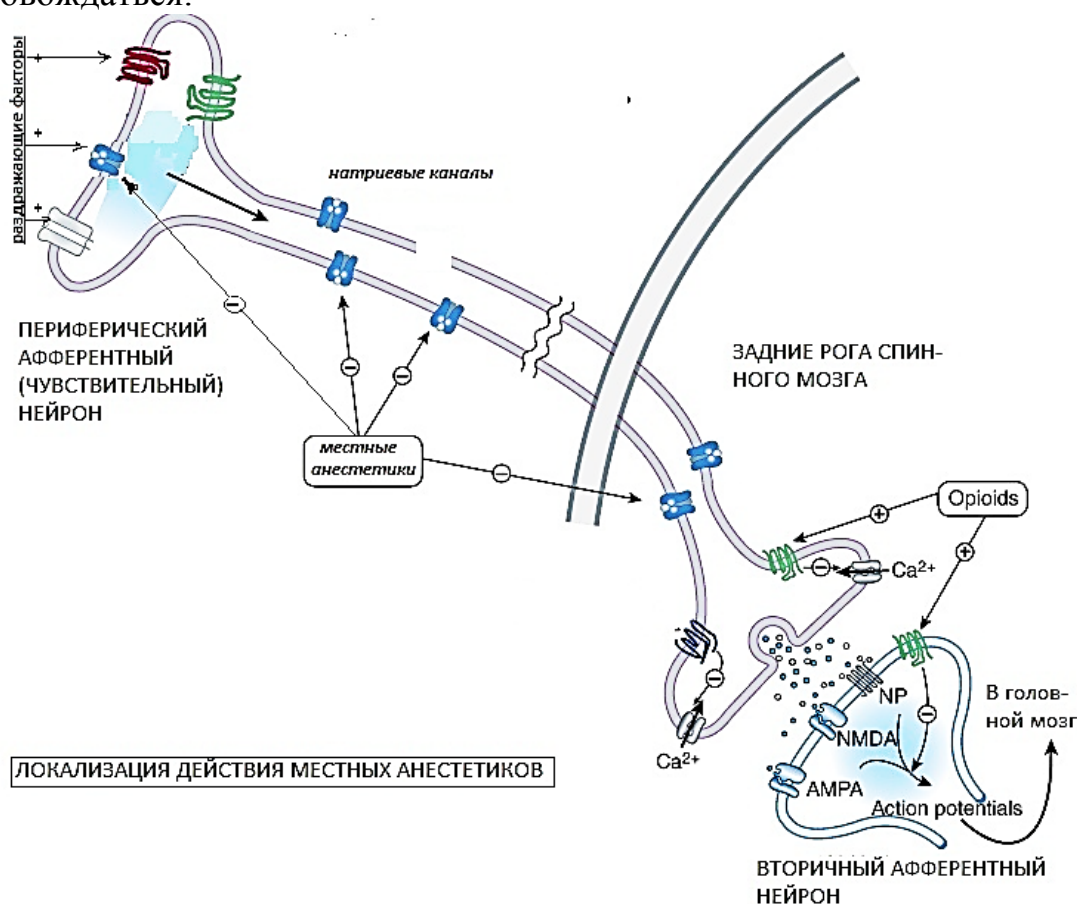
Импульсы не поступают в ЦНС – ощущения не формируются. Развивается анестезия.

Все местные анестетики являются слабыми основаниями с  $\text{pK}_a$  8,0-9,0. В организме они находятся либо в протонированном виде, либо в форме нейтральных молекул. Сотношение этих двух форм, как известно, определяется в соответствии с уравнением Хендерсона-Хассельбаха. При  $\text{pH}$  7,0–7,2 большая их часть находится в ионизированном состоянии, но все

же пул нейтральных молекул достаточен для того, чтобы обеспечить проникновение молекул местных анестетиков через мембраны внутрь нейронов и вызвать развитие местноанестезирующего действия. Однако при значительном снижении рН среды (повышении кислотности), например в очагах воспаления, в просвете желудка и т.п., количество нейтральных молекул резко снижается и местноанестезирующее действие анестетиков ослабляется или не проявляется вовсе.

### Побочные реакции

Развитие побочных реакций связано, прежде всего, с попаданием анестетиков в системный (общий) кровоток, т.е. с их резорбтивным действием. С током крови они разносятся по всем органам и тканям и могут вызывать нарушения функции электровозбудимых мембран, что может сопровождаться:



- нарушениями функций ЦНС (эйфория, сонливость, головокружение, зрительные и слуховые нарушения, двигательное беспокойство, в более высоких концентрациях – нистагм, тремор, судороги, кома)
- нарушением передачи импульсов в вегетативных ганглиях и нервно-мышечных синапсах
- нарушениями функций сердечно-сосудистой системы (угнетение автоматизма, возбудимости и проводимости, снижение силы сердечных сокращений, расширение артериол и развитие гипотензии, а в случае применения высоких доз – коллапс и остановка сердца)

Так как развитие побочных реакций при применении местных анестетиков связано с их резорбтивным действием, то замедление их всасывания с мест введения ограничивает возникновение таких осложнений. С этой целью к растворам местных анестетиков добавляют сосудосуживающие вещества. Сужение сосудов снижает скорость кровотока в области применения анестетика, что замедляет вымывание анестетика из места введения, пролонгирует их местноанестезирующее действие и ослабляет возникновение и интенсивность нежелательных эффектов.

Основное применение местных анестетиков – это создание различных видов местной анестезии.

Различают:

- терминальную анестезию. Местный анестетик наносят на поверхность слизистых оболочек, кожи и т.п.. При этом блокируются нервные окончания (терминали) и предотвращается генерация нервных импульсов. Всасывание и риск возникновения нежелательных эффектов при таком способе применения анестетика может значительно варьировать, но все же ниже, чем при любом другом способе применения.
- инфильтрационная анестезия. Раствором местного анестетика с помощью шприца и иглы послойно пропитывают всю область предстоящего оперативного вмешательства. При этом блокируется и генерация нервных импульсов и их проведение по мелким нервным проводникам. Риск системного действия соответственно высок.
- регионарная или проводниковая, или стволовая анестезия. Анестетик вводится непосредственно в ткань вблизи крупного нервного проводника. Нарушается проведение возбуждения через заблокированный участок. Анестезия возникает во всей области, которую данный нерв иннервирует. По сравнению с инфильтрационной для создания проводниковой анестезией обычно требуется меньшее количество анестетика, но концентрация раствора должна быть более высокой, для того чтобы создать высокий концентрационный градиент анестетика, который бы обеспечил его проникновение на всю толщину нервного ствола
- спинномозговая анестезия. Раствор местного анестетика вводится в спинномозговую жидкость. Блокируется проведение импульсов от нижней половины туловища. При этом нельзя сразу ввести большое количество раствора, а при повторном введении хлористоводородных солей снижается рН спинномозговой жидкости и анестетик перестает действовать, в связи с увеличением протонированной фракции, плохо диффундирующей внутрь нейронов.

Классификация.

- сложные эфиры аминспиртов и ароматических кислот (прокаин, тетракаин, бензокаин)

- замещенные амиды кислот (лидокаин, мепивакаин, бупивакаин, артикаин).

Местные анестетики, представляющие собой эфиры, быстро гидролизуются в крови псевдохолинэстеразой и действуют кратковременно. Амидные анестетики гидролизуются микросомальными ферментами, в связи с чем их действие более продолжительное.

Классификация местных анестетиков по длительности действия

Группа	Длительность действия	Представители
Местные анестетики короткого действия	до 30-40 мин	прокаин
Местные анестетики средней продолжительности действия	45-90 мин	артикаин, лидокаин, мепивакаин, тримекаин
Местные анестетики длительного действия	более 90 мин	бупивакаин

#### Особенности фармакологических свойств основных представителей.

##### **Прокаин (Procaine, син. Novocain)**

Диэтиламиноэтиловый эфир парааминобензойной кислоты. Так же как и остальные местноанестезирующие вещества проникает в нейроны, нарушает трансмембранный перенос ионов, прежде всего  $\text{Na}^+$  и препятствует генерации потенциала действия (ПД) в окончаниях чувствительных нервов и проведение импульсов по ним.

По анестезирующей активности уступает другим местным анестетикам. Действует непродолжительно из-за быстрого гидролиза. Токсичность низкая. При метаболизме образуется ПАБК, с чем связывают высокую алергизирующую активность. Длительное время был одним из основных средств для создания местной анестезии в хирургической практике. В настоящее время вытеснен другими более активными веществами.

ПР: наиболее частыми являются аллергические реакции.

Ф.в.: 0,25%, 0,5% р-р в амп. по 1, 2, 5, 10 и 20 мл, 1%, 2% р-р в амп. по 1, 2, 5 и 10 мл, мазь 5% и 10%, свечи 0,1.

##### **Тетракаин (Tetracain, син. Dicain)**

Диметиламиноэтиловый эфир парабутиламинобензойной кислоты.

Является один из самых активных местных анестетиков. Однако высокая токсичность (он в 10 раз токсичнее прокаина) ограничивает его применение. Используется для создания терминальной (поверхностной) анестезии в глазной и ЛОР практике. Будучи эфиром быстро гидролизует и для усиления и пролонгирования его анестезирующего эффекта, при отсутствии противопоказаний, к раствору тетракаина прибавляют по 1 капле 0,1% р-ра эпинефрина на 1-2 мл раствора анестетика.

Тетракаин противопоказан детям, а также при общем тяжелом состоянии пациентов.

Ф.в.: порошок для приготовления растворов, глазные пленки, сод. 0,75 мг тетракаина

### **Бензокаин (Benzocain, син. Anesthezin)**

Этиловый эфир ПАБК.

Очень плохо растворим в воде, в связи с чем используется только для поверхностной анестезии.

Ф.в.: порошок, табл. по 0,3, мазь 5%, комбинированные лекарственные средства (например, табл. «Белластезин», супп. «Анестезол», аэрозоль «Ампровизоль» и др.).

### **Лидокаин (Lidocain, син. Xycain)**

Производное ацетанилида.

Местноанестезирующее средство из группы замещенных амидов ароматических кислот. Действует подобно другим местным анестетикам. По активности и продолжительности действия превосходит прокаин и в настоящее время используется вместо него. Лидокаин несколько более токсичен чем прокаин, но не настолько, как тетракаин.

Применяется для создания всех видов анестезии.

Обладает также выраженной противоаритмической активностью (относится к классу 1В ПАС).

Ф.в.: раствор в амп. 1%–10 мл, 2%–2 и 10 мл, 10%–2 мл.

### **Бупивакаин (Bupivacaine, син. Marcaine)**

Местноанестезирующее средство из группы амидов близкое по структуре и действию к лидокаину.

Отличается более высокой активностью и продолжительностью действия, но и более токсичен по сравнению с ним. При применении в терапевтических дозах обеспечивает сильную и длительную анестезию, но при превышении доз может вызвать судороги и угнетение работы сердца вплоть до его остановки.

Ф.в.: 0,25%, 0,5% и 0,75% р-ры в амп. и флак. без и с добавлением эпинефрина.

### **Мепивакаин (Mepivacaine)**

Метильный аналог бупивакаина

Практически не оказывает сосудорасширяющего действия и может применяться без сосудосуживающих средств в связи с чем рассматривается в качестве местного анестетика выбора у пациентов с повышенной чувствительностью к вазоконстрикторам.

Ф.в.: 1%, 1,5%, 2% и 3% р-ры в карпулах по 1,7 и 1,8 мл.

### **Артикаин (Articaine, син. Ultracaine)**

Амид тиофенкарбоновой кислоты.

Оказывает быстрое и относительно длительное действие при инфильтрационной, проводниковой, спинномозговой анестезии. Вызывает слабую поверхностную анестезию.



Ф.в.: р-р 1% и 2% (Ultracain) в ампл. по 5 и 20 мл, 4% в сочетании с 0,006 мг эпинефрина (Ultracain D-C) в картриджах по 1,8 мл и такой же, но с добавлением 0,012 мг эпинефрина (Ultracain D-C Forte) в картриджах по 1,7 мл. Последние применяют в основном в стоматологии.

## ВЯЖУЩИЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства вызывающие денатурацию белков. При их применении на поверхности кожи и слизистых оболочках создается пленка, предотвращающая воздействие раздражителей на чувствительные рецепторы.

### **Висмута нитрат основной (Bismuthi subnitras)**

Смесь  $\text{BiNO}_3(\text{OH})_2$ ,  $\text{BiONO}_3$  и  $\text{BiOOH}$ .

Практически нерастворим в воде, но легко – в соляной кислоте.

Коагулирует белки с образованием плотного альбумината. При создании достаточной концентрации в месте аппликации вызывает уплотнение коллоидов внеклеточной жидкости, слизи, экссудата, клеточных мембран. Образующаяся пленка предохраняет окончания чувствительных нервов от раздражения, уменьшает чувство боли, ограничивает или препятствует развитию отека.

Применяют:

- при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек (дерматит, язвы, эрозии, экзема) в виде мази и присыпок (5-10%)
- при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Назначают внутрь до еды, запивая достаточным количеством воды.

После перорального введения может в небольшом количестве всасываться и накапливаться в костях и других тканях. Резорбированный висмут выделяется с мочой (секреция продолжается в течение 12 недель). Невсосавшийся висмут выделяется из ЖКТ в виде сульфида, окрашивая при этом кал в черный цвет, что может затруднить диагностику желудочно-кишечного кровотечения, при котором имеет место появление мелены (дегтеобразного кала черного цвета).

ПР: головная боль, отек век и десен, везикулы и пигментация языка, тошнота, рвота, метгемоглобинемия, запор, при хронической интоксикации – лихорадка, сыпь, стоматит, темная кайма у десен, нефрит, висмутовая энцефалопатия.

Ф.в.: порошок.

### **Висмута субгаллат (Bismuthi subgallate, син. Dermatol)**

Основная галловая соль висмутовой кислоты.

Являясь практически нерастворимой солью висмута, незначительно всасывается из ЖКТ при приеме внутрь. Не раздражает тканей, так как образующиеся альбуминаты диссоциируют слабо.

Применяют:

- при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых (в виде мази 10%, присыпки 10-20%)
- геморрое (ректально, в виде суппозиторий)

- диарее, язвенном колите (внутрь).

Ф.в.: порошок, мазь 10%.

### **Висмута субцитрат коллоидный (Bismutate tripotassium dicitrate, син. De-Nol)**

Используется главным образом для лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Назначают внутрь.

Оказывает вяжущее действие и защищает таким образом слизистую оболочку желудка от повреждающего действия агрессивных факторов, что способствует более быстрому заживлению язвенного дефекта.

Кроме вяжущего действия оказывает антигеликобактерное действие (*Helicobacter pylori* играет важную роль в возникновении язвенной болезни).

Ф.в.: табл. 0,12.

### **Таннин (Tannin)**

Галлодубильная кислота.

Способен вступать в реакцию с белками. Это вызывает денатурацию белков секретов, экссудатов, поверхностных слоев слизистых оболочек, кожи и т.п. Образуется пленка, защищающая рецепторы от раздражения.

Применяется при воспалительных процессах в полости рта, носоглотки, при ожогах, язвах, пролежнях.

Назначают в виде растворов 1–2% в ЛОР-практике и 3–5–10% мази в остальных случаях.

В связи с тем, что таннин образует нерастворимые комплексы с солями алкалоидов и тяжелых металлов, его часто применяют при пероральном отравлении ими – промывают желудок 0,5% водным раствором таннина.

Ф.в.: порошок, 4% спиртовой р-р во флак. по 25 мл

## **ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА**

Это лекарственные средства, которые при нанесении на поверхности кожи, слизистых оболочек, образуют механическую пленку, защищающую эти поверхности от воздействия раздражающих факторов.

### **Смекта (Smecta, син. Diosmectit)**

Лекарственное средство природного происхождения. Действующим веществом является диоктаэдрический смектит.

Обладает обволакивающим действием. Проникает в слизь и стабилизирует ее, образуя механический барьер, который защищает слизистую оболочку пищеварительного тракта от воздействия HCl желудочного сока, микроорганизмов, их токсинов и других раздражителей.

Обладает также адсорбирующими свойствами.

Применяют:

- для симптоматической терапии заболеваний пищевода, желудка, 12-перстной кишки, сопровождающихся болью
- кишечной колике
- при острой и хронической диарее у детей.

Назначают внутрь, предварительно растворив в воде.

ПР: запоры.

Ф.в.: в пакетиках по 3,0 в виде сухого вещества.

#### **Фосфалюгель (Fosfalugel)**

Коллоидный гель алюминия фосфата, пектина и агар-агара.

Обладает обволакивающим действием и антацидной активностью.

Применяют:

- при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки
- желудочно-кишечных расстройствах при приеме лекарственных средств и прижигающих веществ (кислоты, щелочи).

Назначают внутрь, запивая небольшим количеством воды до, во время или после еды в зависимости от локализации процесса.

Ф.в.: пакетики по 16,0.

#### **Слизь крахмала (Mucilago amyli)**

Слизь, образующаяся при смешивании крахмала с горячей водой.

Применяют внутрь и в клизмах для защиты чувствительных нервных окончаний от воздействия раздражающих веществ и для замедления всасывания токсинов и лекарств.

### **АДСОРБИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА**

Это лекарственные средства, обладающие большой адсорбирующей поверхностью и вследствие этого способные поглощать раздражающие факторы, уменьшая их содержание и таким образом предохраняя нервные окончания от раздражения.

#### **Уголь активированный (Carbo activatus)**

Уголь животного или растительного происхождения, специально обработанный и обладающий в связи с этим большой поверхностью, способный адсорбировать газы, алкалоиды, токсины и др., снижая их концентрацию и предохраняя таким образом слизистые оболочки и, в том числе, нервные окончания от раздражения.

Применение: при диспепсии, метеоризме, пищевых интоксикациях, отравлениях алкалоидами, солями тяжелых металлов.

Назначают внутрь, при отравлениях по 20,0–30,0 на прием в виде взвеси в воде, при метеоризме, диспепсии – по 1–3 табл. несколько раз в день.

ПР: запор, иногда понос.

Ф.в.: табл. по 0,25 и 0,5 (Карболен)

#### **Полисорб МР (Polysorb MR)**

Энтеросорбент, полученный на основе высокодисперсного кремнезема.

Обладает выраженными сорбционными свойствами. Сорбирует из ЖКТ микроорганизмы, эндогенные и экзогенные токсические вещества различной природы, включая продукты обмена веществ, пищевые аллергены, ядовитые вещества и т.п.

Применяют:

- при острых кишечных инфекциях (в том числе токсикоинфекциях)
- при пищевой и лекарственной аллергии

- при эндогенных и экзогенных интоксикациях (включая острые отравления сильнодействующими и ядовитыми веществами)

Назначают внутрь в виде приготовленной суспензии по 2,0–3,0 3 раза в день, при отравлениях – из расчета 0,1–0,5 г/кг 2–3 раза в сутки.

Ф.в.: порошок для приготовления суспензии в пакетиках по 1,0 и 2,0, флак. 12,0.

### **Полифепан (Polyphepamum)**

Средство, получаемое при переработке лигнина – растительного полимера, содержащегося в клеточных оболочках и способствующего их одревеснению.

Обладает высокой адсорбционной способностью и при приеме внутрь способен адсорбировать бактерии в ЖКТ.

Применяют при заболеваниях ЖКТ инфекционной и неинфекционной природы, сопровождающихся поносом, метеоризмом, общей интоксикацией, чаще как дополнение к антибактериальной терапии.

Назначают внутрь с водой.

Ф.в.: порошок в пакетиках по 10,0, гранулы для приготовления раствора в пакетах по 25, 50, 100 и 200,0.

### **Билигнин (Biligninum)**

Модифицированный лигнин.

При приеме внутрь связывает желчные кислоты в кишечнике, уменьшает их обратное всасывание и способствует их выведению с калом.

Применяют при заболеваниях, сопровождающихся повышением содержания желчных кислот и холестерина в организме.

Назначают внутрь до еды, запивая водой.

ПР: диспепсические расстройства, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов.

Ф.в.: порошок в банках по 50,0 и 75,0.

## **РАЗДРАЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА**

Относятся к лекарственным средствам, действующим в области чувствительных нервных окончаний стимулирующего типа. При воздействии на окончания чувствительных нервных волокон они вызывают генерацию потенциала действия и возникновение нервного импульса.

### **Раствор аммиака (Sol. Ammonii caustici, Нашатырный спирт)**

10% водный раствор аммиака.

При вдыхании оказывает стимулирующее влияние на окончания чувствительных волокон тройничного нерва, что приводит к рефлекторной стимуляции центров продолговатого мозга: дыхательного и сосудодвигательного. Повышение их тонуса сопровождается повышением частоты и глубины дыхательных движений и сужением сосудов и повышением АД. Эффект наиболее выражен если исходно дыхание и кровообращение были пониженными. В итоге восстанавливается дыхание и нормализуется артериальное давление.

Применяют для возбуждения дыхания и выведения из обморочного состояния – смачивают ватку или марлю и подносят к носовым отверстиям.

Ф.в.: амп. или флак. по 10 мл.

### **Ментол (Menthol)**

Изопропилметилциклогексан.

Содержится в эфирном масле мяты перечной.

При втирании в кожу оказывает раздражающее действие на окончания чувствительных нервных волокон. Это вызывает возникновение потока нервных импульсов в ЦНС. Их интерференция (взаимодействие) с импульсами, идущими от патологического очага может приводить к ослаблению последних и развитию так называемого отвлекающего эффекта.

Рефлекторно расширяются сосуды в патологическом органе и развивается трофический эффект.

Такое действие проявляется заметнее при условии нанесения раздражающих средств на зоны Гедда – участки кожи, иннервация которых осуществляется из одного и того же сегмента спинного мозга, что и орган, в котором имеет место патология.

Местное действие при нанесении на слизистые оболочки сопровождается сужением сосудов, уменьшением отека и деконгестивным эффектом.

Применение

- при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей (насморк, фарингит, ларингит, трахеит). Назначают в виде ингаляций, капель в нос, леденцов для рассасывания во рту.
- при невралгии, миалгии (в виде втираний 2% р-ра или 10% масляной взвеси)
- при зудящих дерматозах (в виде аппликаций).

ПР: аллергические реакции, при интраназальном применении у детей – рефлекторное угнетение и остановка дыхания.

Ф.в.: спиртовой и масляный растворы 1%, 2%, карандаш, содержащий 1,0 ментола.

### **Масло терпентинное очищенное (Oleum terebinthinae rectificatum)**

Эфирное масло, получаемое перегонкой живицы (сока из надрезов) сосны обыкновенной. Содержит  $\alpha$ -пинен.

При втирании в кожу оказывает местное раздражающее действие и вызывает развитие отвлекающего и трофического эффекта.

Кроме этого обладает слабым антисептическим действием.

Применяют местно при миалгии, невралгии путем втирания в кожу.

Ф.в.: флак. 50 мл, мазь 20% и линимент.

## **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ**

К лекарственным средствам, влияющим на ЦНС относят:

- средства для наркоза
- снотворные средства
- противосудорожные и противопаркинсонические средства
- опиоидные анальгетики
- антипсихотические или нейролептики
- анксиолитические или транквилизаторы
- седативные
- антидепрессанты
- антиманиакальные или нормотимические
- психостимулирующие
- ноотропные
- аналептики.

Это многочисленная группа лекарственных средств, но все они обладают одним свойством, что позволяет объединить их вместе. Это то, что основное действие, на которое эти вещества прежде всего рассчитаны, связано с изменением под их влиянием функций ЦНС.

### **СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА (ИЛИ ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ)**

Это лекарственные средства, которые при введении в организм вызывают наркоз.

Наркоз – это состояние обратимого угнетения ЦНС, которое характеризуется отсутствием сознания, анальгезией, миорелаксацией и ослаблением вегетативных рефлексов при сохранении жизненно важных функций (дыхание, кровообращение).

Возникновение наркоза при введении в организм средств для наркоза связано с угнетающим действием этих веществ на ЦНС. Все они являются высоколипофильными веществами, что позволяет им хорошо проникать через ГЭБ, где они накапливаются в мембранах нервных клеток и изменяют их физико-химические свойства, а также функции, связанных с мембранами ионных каналов, рецепторов для нейромедиаторов. В результате угнетается генерация и проведение нервных импульсов, что ведет к нарушению функций ЦНС, которое проявляется в виде наркоза.

**Исторические концепции наркоза.** До конца XX века существовало несколько гипотез, пытающихся дать объяснение механизму действия средств для наркоза:

1. Липидная теория Meyer-Overton – связывала возникновение наркоза с способностью анестетиков растворяться в липидах мембран нейронов и тем самым нарушать процессы генерации мембранного потенциала.

2. Теория поверхностного натяжения – объясняла возникновение наркоза способностью анестетиков снижать поверхностное натяжение мембран нейрона и тем самым нарушать функционирование ферментов, сопряженных с мембраной клетки (АТФ-азы, аденилат- и гуанилатциклазы и т.п.).
3. Теория оккупации мембран – согласно этой гипотезы анестетики избирательно снижают поверхностное натяжение мембраны вблизи ионных каналов, что приводит к закрытию («схлопыванию») белков, образующих каналы.
4. Теория нарушения окислительных процессов – связывает наркоз с нарушением функции мембран митохондрий нейронов, в которых растворяются наркотические вещества. Согласно этой теории нарушение процесса переноса электронов по дыхательным цепям и синтеза АТФ временно лишает нейрон активности.
5. Теория клартратов (предложена *L. Polling*) – по мнению ее автора анестезирующие средства способны взаимодействовать с диполями воды и белками, временно стабилизируя одну из 14 модификаций кристаллической решетки воды. Как известно, молекулы воды в жидком состоянии образуют 14 типов кристаллических решеток и 1 аморфную модификацию между которыми существуют непрерывные переходы, благодаря чему вода сохраняет жидкое состояние. При стабилизации одного из типов решетки вода образует «застывший микрокристалл», который подобно пробке перекрывает ионные каналы мембраны клетки. В настоящее время все эти теории имеют сугубо историческое значение.

Анестетики подавляют функции разных отделов ЦНС не одновременно, что связано прежде всего с их неодинаковой чувствительностью к воздействию этих веществ, поэтому в развитии наркоза можно выделить ряд стадий:

I стадия – анальгезии. Наиболее чувствительны к воздействию средств для наркоза нейроны желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга. Снижение их активности прерывает поток импульсов, идущих с периферии к коре, что, в сочетании с угнетением нейронов коры, вызывает анальгезию

II стадия – возбуждения (растормаживания). Возникновение возбуждения связывают с ослаблением тормозных влияний коры на нижележащие структуры головного и спинного мозга. Происходит их растормаживание. Проявляется неконтролируемым (пациент уже без сознания) возбуждением, возможен спазм голосовой щели, рвота, тахикардия, повышение АД. Проявления этой стадии всегда нежелательны и их стараются избежать.

III стадия – хирургического сна.

Подразделяется на 4 уровня в зависимости от глубины наркоза:

- Поверхностный наркоз (уровень движения глазных яблок). Характеризуется появлением спонтанных круговых движений глазных яблок. Сознание и чувствительность отсутствуют, реакция зрачка на свет

нормальная, роговичный и глоточные рефлексы сохранены, тонус мышц в норме, АД и ЧСС нормализуются, дыхание глубокое ритмичное.

- Легкий наркоз (уровень исчезновения глоточного рефлекса). Характеризуется отсутствием сознания и чувствительности, реакция зрачка на свет сохранена, глоточные рефлексы утрачены, тонус мышц незначительно снижен, АД и ЧСС понижены, дыхание глубокое ритмичное.
- Глубокий наркоз (уровень исчезновения роговичного рефлекса). Характеризуется отсутствием сознания и чувствительности, реакция зрачка на свет сохранена, утрачены глоточные и роговичный рефлекс, тонус мышц снижен, АД и ЧСС понижены, дыхание диафрагмальное, ритмичное, неглубокое.

При прекращении дальнейшего поступления анестетика в организм наступает восстановление деятельности ЦНС, при повышении концентрации анестетика в ЦНС развивается паралич дыхательного и сосудодвигательного центра и наступает агональная стадия.

При использовании миорелаксирующих средств проведение хирургических операций возможно на I-II уровне наркоза, в их отсутствие – только на III уровне

Средства для наркоза по способу их введения в организм разделяют на ингаляционные и неингаляционные.

### **Ингаляционные анестетики**

Вводятся в организм с помощью специальных аппаратов, что позволяет относительно легко изменять скорость поступления анестетика в организм.

Показателем активности ингаляционных анестетиков служит МАК – минимальная альвеолярная концентрация анестетика, обеспечивающая подавление двигательной реакции в ответ на разрез кожи у 50% пациентов. Чем выше МАК – тем ниже активность и наоборот.

Из физико-химических свойств особенно важным является растворимость анестетика в крови и липидах. Чем выше растворимость вещества в крови, тем медленнее оно поступает в ЦНС и тем медленнее, при прочих равных условиях, будет скорость наступления наркоза (индукция наркоза). Растворимость в липидах определяет способность анестетика накапливаться в ЦНС, что определяет саму способность анестетика вызывать наркоз и его активность, а также может оказывать заметное влияние на скорость выхода из наркоза после прекращения ингаляции.

В качестве ингаляционных анестетиков используют:

- летучие жидкости (галотан, энфлуран, изофлуран)
- газообразные вещества (закись азота).

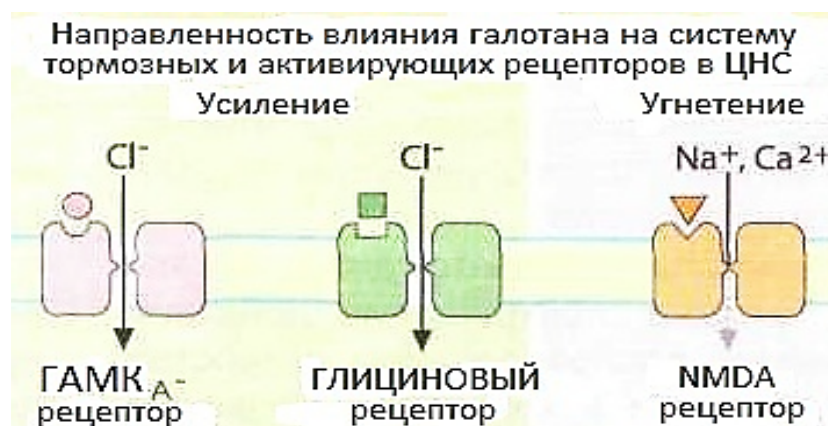
### **Галотан (Halotane, син. Phthorotan)**

Относится к галогенизированным углеводородам. Является 2-бром-2-хлор-1,1,1-трифторэтанолом.



Представляет собой бесцветную прозрачную летучую жидкость. Не горит. В смеси с  $O_2$  в соотношениях, применяемых для наркоза не взрывается. Под действием света медленно разлагается, поэтому его следует хранить в склянках оранжевого стекла.

Вводится ингаляционно. МАК = 0,75%. Он легко всасывается из дыхательных путей. Быстро проникает через ГЭБ и оказывает угнетающее влияние на ЦНС, механизм которого окончательно не установлен. Полагают, что вероятной причиной может быть способность галотана потенцировать влияние в ЦНС тормозных нейромедиаторов ГАМК и глицина и ослаблять действие возбуждающего нейромедиатора глутамата на специфические рецепторы, что ведет к нарушению функций сопряженных с этими нейромедиаторами ионных каналов и, как следствие, к нарушению трансмембранного переноса ионов и генерации нервных импульсов.



В последнее время показано, что галотан нарушает процессы взаимодействия белков, ответственных за выброс медиаторов из везикул пресинаптического окончания.

Наркоз при введении галотана развивается относительно быстро: сознание выключается в течение 1–2 мин, стадия хирургического сна достигается через 4–7 минут. Возбуждение наблюдается редко и проявляется слабо. Анальгезия и миорелаксация выражены, хотя и не всегда не всегда достаточно. После прекращения ингаляции спустя 3–5 минут больные начинают просыпаться и в течение 20–30 мин. большинство функций ЦНС восстанавливается.

#### Влияние на другие органы и системы

Сердечно-сосудистая система. Галотан вызывает понижение АД, вследствие угнетения работы сердца и расширения сосудов. Расширение мозговых сосудов приводит к повышению внутричерепного давления.

Галотан сенсibiliзирует миокард к воздействию катехоламинов и может вызывать нарушение сердечного ритма. Введение катехоламинов на фоне галотанового наркоза может вызвать фибрилляцию желудочков.

Система дыхания. Галотан понижает чувствительность нейронов дыхательного центра к стимулирующему действию углекислоты, что

вызывает понижение частоты и глубины дыхания, нарушение газообмена и может привести к остановке дыхания. На бронхи галотан оказывает бронхорасширяющее влияние.

Желудочно – кишечный тракт. Галотан относительно часто вызывает тошноту и рвоту в постнаркозном периоде.

До 20% галотана подвергается метаболизму в печени, в результате образуются метаболиты, которые могут вызывать повреждение гепатоцитов, что может привести к развитию тяжелого, иногда фатального гепатита.

Почки. Галотан уменьшает почечный кровоток и понижает фильтрационную функцию почек.

Матка. Галотан снижает тонус и сократительную активность миометрия, в связи с чем он может быть использован во время родов при угрозе разрыва матки или инсульта при высокой гипертензии.

Мышечная система. Анестезия, вызванная галотаном, сопровождается расслаблением скелетной мускулатуры, что связано, прежде всего, с угнетением ЦНС. Он также усиливает и пролонгирует мышечно–расслабляющее действие недеполяризующих курареподобных средств.

Таковы основные фармакологические свойства галотана.

Применение

- Галотан используется для наркоза при проведении широкого круга хирургических вмешательств, является анестетиком выбора у больных бронхиальной астмой, а также может быть использован в акушерской практике.

ПР: сенсibilизация миокарда к катехоламинам, гепатотоксичность, гипотензия, повышение внутричерепного давления, синдром злокачественной гипертермии, тошнота, рвота в постнаркозный период.

Ф.в.: флак. по 50 мл.

**Энфлуран (Enflurane, син. Ethrane)**

2-хлор-1,1,2-трифторэтил дифторметилловый эфир.

Прозрачная бесцветная жидкость с легким сладковатым запахом. Химически более стабилен в отличие от галотана.

При ингаляционном введении оказывает действие сходное с таковым галотана. Он проникает в ЦНС и угнетает ее функции и вызывает при адекватном применении наркоз.

По активности уступает галотану – МАК = 1,6%. Так же как и галотан энфлуран снижает АД, вызывает брадикадию и ослабление сократительной функции сердца, но, в отличие от него, не сенсibilизирует миокард к катехоламинам, в связи с чем возникновение аритмий при энфлурановом наркозе не характерно.

Энфлуран в основном выводится в неизменном виде через легкие. От 2 до 10% метаболизируется в печени. В процессе метаболизма образуются токсические для гепатоцитов соединения и высвобождается фтор, который может повреждать эпителий почечных канальцев.

Применение.

- используется, главным образом, для создания наркоза, как более безопасная альтернатива галотану.

ПР: при введении в наркоз энфлуран вызывает подергивание мимических и жевательных мышц, а у чувствительных к нему пациентов может спровоцировать тонико-клонические судороги. Энфлуран в большей степени, чем галотан повышает внутричерепное давление и мозговой кровоток, поэтому его применение при травмах черепа противопоказано.

Ф.в.: флак. 125 и 250 мл.

### **Изофлуран (Isofluran, син. Forane)**

Является изомером энфлурана – 1-хлоро 2,2,2-трифторэтил дифторметилловый эфир.

Так же, как и предыдущие вещества, относится к ингаляционным анестетикам из группы галогенизированных углеводородов и действует сходно с ними.

Основные отличия:

- Хуже растворим в крови, в связи с чем концентрация изофлурана в мозговой ткани и, следовательно, глубина наркоза меняются быстрее при изменении его концентрации в ингалируемой газовой смеси, чем в случае энфлурана и галотана, что делает наркоз более управляемым, а также сокращает время индукции и выхода из наркотического состояния.
- По активности уступает галотану – МАК = 1,2%
- Меньше влияет на сократительную способность миокарда, хотя АД снижает вследствие выраженной вазодилатации. Не сенситизирует миокард к катехоламинам
- Практически не метаболизируется, в связи с чем риск гепато- и нефротоксичности минимальный
- В отличие от галотана и энфлурана изофлуран практически не влияет на внутричерепное давление и его можно применять у пациентов с травмами головы.

НЭ: имеет неприятный запах и может вызывать рвоту во время индукции наркоза. Для предупреждения этого требуется обязательное использование внутривенных анестетиков для введения в наркоз.

Ф.в.: флак. по 100 мл.

### **Севофлуран (Sevoflurane, син. Sevoran)**

1,1,1,3,3,3- гексафтор-2-(фторметокси)-пропан.

Один из последних фторированных углеводородов предложенных для использования в качестве ингаляционного анестетика.

Близок по своим свойствам к изофлурану. В отличие от него

- Хуже растворим в крови, в связи с чем концентрация севофлурана в мозговой ткани и, следовательно, глубина наркоза меняются быстрее при изменении его концентрации в ингалируемой газовой смеси, чем в случае изофлурана (также как и энфлурана и галотана), что делает наркоз более управляемым, а также сокращает время индукции и выхода из

наркотического состояния. Севофлуран является анестетиком с наиболее быстрым началом и прекращением наркотического эффекта.

- По активности уступает изофлурану – МАК = 2%
- Не обладает неприятным запахом и не оказывает раздражающего действия на слизистые оболочки дыхательных путей, что делает предпочтительным его применение в том числе в виде масочного наркоза.

По влиянию на активность симпатoadреналовой системы, артериальное давление, сократительную функцию сердца, активность дыхательного центра сходен с изофлураном. Аритмогенный и судорожный потенциал сходен с таковым изофлурана. Метаболизируется незначительно (около 3%), так что подобно изофлурану, он безопасен для почек и печени.

Используется для вводного и поддерживающего наркоза.

Ф.в.: флак по 100 и 250 мл.

### **Азота закись (Nitrous oxide)**

Газообразный ингаляционный анестетик.

Не горит, но горение поддерживает.

Наименее активный из всех ингаляционных анестетиков – МАК = 105%.

Еще хуже, по сравнению с предыдущими веществами, растворяется в крови, в связи с чем действующие концентрации в ткани мозга создаются быстрее. Пациент очень быстро утрачивает сознание.

Выполнять полостные операции на фоне закисного наркоза нельзя, так как из-за его низкой активности анальгезия и мышечное расслабление выражены недостаточно. Однако в комбинации с другими анестетиками (70% закиси азота, 25–30% кислорода и 0,2–2% другого анестетика) закись азота широко используется для создания общей анестезии.

Как самостоятельное средство закись азота может применяться для обезболивания в стоматологии, в акушерской практике.

На функции других органов и систем влияния не оказывает. Правда, у лиц, длительно подвергающихся воздействию закиси азота, возможно развитие мегалобластной анемии из-за инактивации, как полагают, витамина В<sub>12</sub>.

ПР: несмотря на то, что закись азота плохо растворима в крови, все же ее растворимость в 15 раз выше, чем растворимость кислорода и в 30 раз лучше растворимости азота, поэтому при прекращении ингаляции она начинает выделяться в полости организма в количествах значительно превышающих объемы газов атмосферного воздуха. Выделение закиси азота в кишечник приводит к развитию метеоризма, в придаточные пазухи носа – к чувству распирания и головной боли, в барабанную полость среднего уха – к боли и заложенности в ушах.

Ф.в.: стальные баллоны, содержащие закись азота в сжиженном состоянии.

## **Средства для неингаляционного наркоза**

В отличие от ингаляционных анестетиков средства для неингаляционного наркоза вводятся инъекционным способом, обычно внутривенно.

### **Пропофол (Propofol, син. Diprivan)**

2,6 - диизопропилфенол.

Представляет собой маслянистую жидкость, плохо растворимую в воде.

Вводится внутривенно. Хорошо проникает через ГЭБ и оказывает угнетающее влияние на функции ЦНС. Полагают, что пропофол потенцирует действие тормозного нейромедиатора ГАМК на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы, что в конечном итоге приводит к угнетению ЦНС и возникновению наркоза.

Действие развивается быстро, но непродолжительное (4–8 мин.) при однократном введении из-за метаболизма. Пропофол подвергается в печени глюкуронизации и таким образом инактивируется.

При частом введении к пропофолу быстро формируется толерантность (привыкание), которая требует увеличения дозы для обеспечения адекватной анестезии.

Самостоятельно применяется главным образом для индукции анестезии (введения в наркоз), а также может быть использован в амбулаторной практике при вправлении вывихов, экстракции зубов, снятии швов и дренажных трубок, вскрытии небольших абсцессов, выполнении биопсии, диагностических выскабливаниях матки и т.п.

ПР:

- может вызвать выраженную гипотензию из-за расширения сосудов и понижения общего периферического сопротивления току крови (ОПС)
- кратковременное прекращение дыхания – апноэ
- болезненность в месте введения
- судорожные сокращения мышц, мышечная гипотония, тремор
- аллергические реакции, включая бронхоспазм.

Ф.в.: 1% эмульсия в амп. по 20 мл и шприцах по 50 мл.

### **Этомидат (Etomidate, син. Amidate)**

Карбоксиимидазол.

Этиловый эфир-1-( $\alpha$ -фенил-этил)-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты.

Оказывает влияние на ЦНС, сходное с таковым предыдущих общих анестетиков. После внутривенного введения в дозе 0,3 мг/кг вызывает сон, продолжающийся около 5 мин. Мышечное расслабление и анальгезия практически отсутствуют.

Используется для введения в наркоз.

ПР:

- произвольные мышечные подергивания
- тошнота, рвота
- редко гипотензия и апноэ
- резкое угнетение синтеза стероидных гормонов коры надпочечников.

Ф.в.: 0,2% р-р во флак. по 10 мл.

**Кетамин (Ketamine, син. Kalipsol, Ketalar)**

Производное арилциклогексиламина.

По структуре близок к наркотическому веществу фенциклидину.

Механизм действия связан с блокадой мембранных эффектов возбуждающего нейромедиатора глутамата на NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторы.

NMDA-рецепторы сопряжены с кальциевыми каналами на мембране нейронов, их эндогенным лигандом является глутаминовая кислота, которая обеспечивает открытие канала и вызывает усиление входа ионов кальция в нейроны.

Кетамин связывается с фенциклидиновым участком NMDA-рецептора, что сопровождается резким понижением сродства рецепторов к действию глутаминовой кислоты и нарушением входа ионов кальция в клетки. Прекращение тока ионов кальция через пресинаптическую мембрану нарушает экзоцитоз медиаторов, а прекращение тока ионов кальция через постсинаптическую мембрану – нарушает формирование потенциала действия.

В результате затрудняется деполяризация мембран нейронов, блокируется генерация ими потенциала действия (ПД) и развивается угнетение ЦНС, предположительно коры и лимбической системы, что приводит к возникновению так называемой диссоциативной анестезии, которая характеризуется сочетанием анальгезии (утрата болевой чувствительности), амнезии (потеря памяти на период действия кетамина) и кататонии (обездвиженность) при сохранении сознания у пациента.

После однократного введения в дозе 1-4,5 мг/кг сознание полностью восстанавливается в течение 10-15 минут, а анальгезия сохраняется еще в течение 30-40 минут, амнезия – 1-2 часа. Часто пробуждение требует нескольких часов и не редко, особенно у лиц старше 30 лет сопровождается неприятными сновидениями и галлюцинациями. Иногда такие явления могут повториться спустя несколько дней или недель.

Кетамин не расслабляет скелетные мышцы и не подавляет глоточные и гортанные рефлексy, что затрудняет проведение интубации трахеи.

В отличие от большинства средств для наркоза стимулирует работу сердца и повышает АД, что как полагают связано с угнетением обратного захвата норадреналина окончаниями симпатических нервных волокон.

Используют для анестезии при травмах, неотложных хирургических процедурах, повторных перевязках и т.п.

ПР:

1. Кетамин усиливает мозговой кровоток, повышает внутричерепное давление и потребность мозга в кислороде.
2. Повышение артериального давления на фоне кетамина может привести к гипертоническому кризу.
3. Кетамин усиливает выход ионов калия из мышц, поэтому его нельзя сочетать с деполяризующими миорелаксантами (сукцинилхолином),

которые также увеличивают высвобождение калия из мышц. При совместном применении кетамина и сукцинилхолина возможно развитие гиперкалиемии и остановка сердца.

4. Галлюцинаторный синдром – возникает после выхода из наркоза, характеризуется дезориентацией в пространстве, красочными зрительными галлюцинациями, которые носят иногда устрашающий характер, осязательными галлюцинациями. Данный эффект может быть предупрежден введением дроперидола или диазепама.

Ф.в.: 1% р-р в амп. по 5 мл и флак. по 20 мл, 5% р-р в амп. по 2 и 10 мл и флак., 10% р-р во флак. по 10 мл.

#### **Тиопентал (Thiopental, син. Pentothal)**

Производное тиобарбитуровой кислоты.

Оказывает действие на ЦНС, сходное с таковым других производных барбитуровой кислоты. Тиопентал проникает через ГЭБ и активирует тормозные ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы и, возможно, ингибирует возбуждающие АМРА-рецепторы, что в совокупности приводит к угнетению ЦНС, которое, при применении тиопентала в соответствующих дозах, может привести к утрате сознания и возникновению состояния наркоза.

После внутривенного введения в дозе 0,5-1,0 наркоз развивается спустя 10-40 сек. и продолжается в течение 20-30 минут. Действие прекращается из-за перераспределения вещества в организме. Анальгезия выражена недостаточно и у пациентов могут сохраняться вегетативные реакции на хирургические манипуляции. Расслабление мышц наблюдается только в начале анестезии.

Используется для индукции наркоза, а также для кратковременной анестезии в сочетании с анальгетиками и миорелаксантами. Тиопентал уменьшает мозговой кровоток и понижает внутричерепное давление и потребность мозга в кислороде и может быть использован у пациентов с черепно-мозговой травмой.

ПР:

1. Тиопентал следует вводить только внутривенно, поскольку при экстравазальном введении возможно раздражение и некроз кожи и подкожной клетчатки. При быстром внутривенном введении возможно развитие асептического флебита.
2. Тиопентал повышает тонус блуждающего нерва, оказывает прямое стимулирующее влияние на секрецию желез ЖКТ и дыхательных путей, поэтому во время тиопенталового наркоза часто возникает слюнотечение, рвота, бронхорея. Аспирация слюны или рвотных масс в дыхательные пути может приводить к тяжелой пневмонии в постнаркозный период.
3. Тиопентал угнетает дыхательный центр и может привести к остановке дыхания.
4. В высоких дозах тиопентал вызывает гипотензию, снижает сократительную активность миокарда.

5. После применения тиопентала возникает длительный посленаркозный сон (около 8-10 часов), который обусловлен повторным выходом тиопентала в кровоток из жирового и мышечного депо.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак по 0,5 и 1,0.

### **Натрия оксибутират (Natrii oxybutiras)**

Натриевая соль  $\gamma$ -оксимасляной кислоты.

Аналог ГАМК. Действие, как полагают, связано с влиянием на систему тормозных ГАМК-рецепторов. Отличается медленным развитием наркоза (в течение 30 мин) и длительным действием (около 3 часов). Вызывает выраженную миорелаксацию. Анальгезия проявляется слабо.

Повышает устойчивость мозга к гипоксии.

Для создания наркоза вводят в дозе 50-60 мг/кг в/в, а также в клизме.

В настоящее время используется редко.

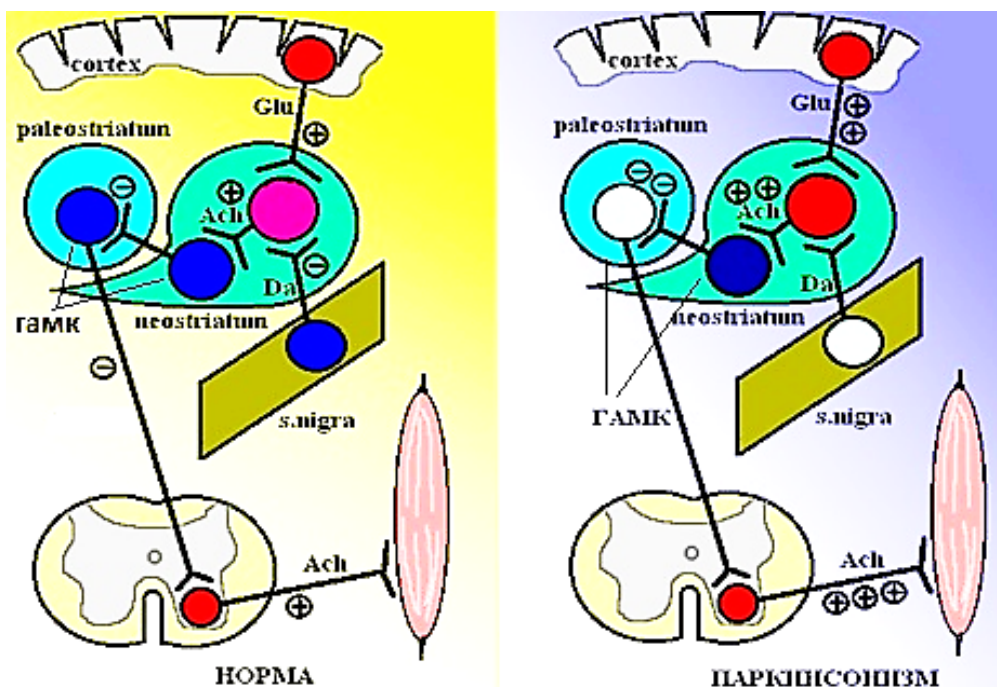
ПР: при быстром внутривенном введении возможно двигательное возбуждение, судорожные подергивания конечностей, апное, при выходе из наркоза – двигательное и речевое возбуждение.

Ф.в.: р-р 20% в амп. по 5 и 10 мл

## **ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

Это средства, применяемые для лечения паркинсонизма.

Паркинсонизм – это заболевание, вызванное ослаблением дофаминергических влияний в базальных ядрах экстрапирамидной системы ЦНС.



Слева представлены нормальные взаимоотношения между компонентами экстрапирамидной системы: наблюдается баланс дофамин- и холинергических влияний на нейроны хвостатого ядра (neostriatum). Справа представлена картина, которая имеет место у пациента с паркинсонизмом: усиление холинергических влияний на фоне недостатка тормозных дофаминергических импульсов. ACh – ацетилхолин, Glu – глутаминовая кислота, Da – дофамин.

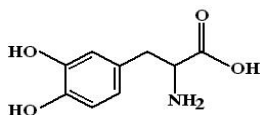


Проявляется повышением тонуса скелетных мышц (ригидностью), тремором, гипокинезией (бедность движений) и брадифренией.

Целью терапии является восстановление адекватного уровня дофаминергических влияний и восстановление баланса между ними и холинергическими процессами в экстрапирамидной системе ЦНС.

#### Классификация

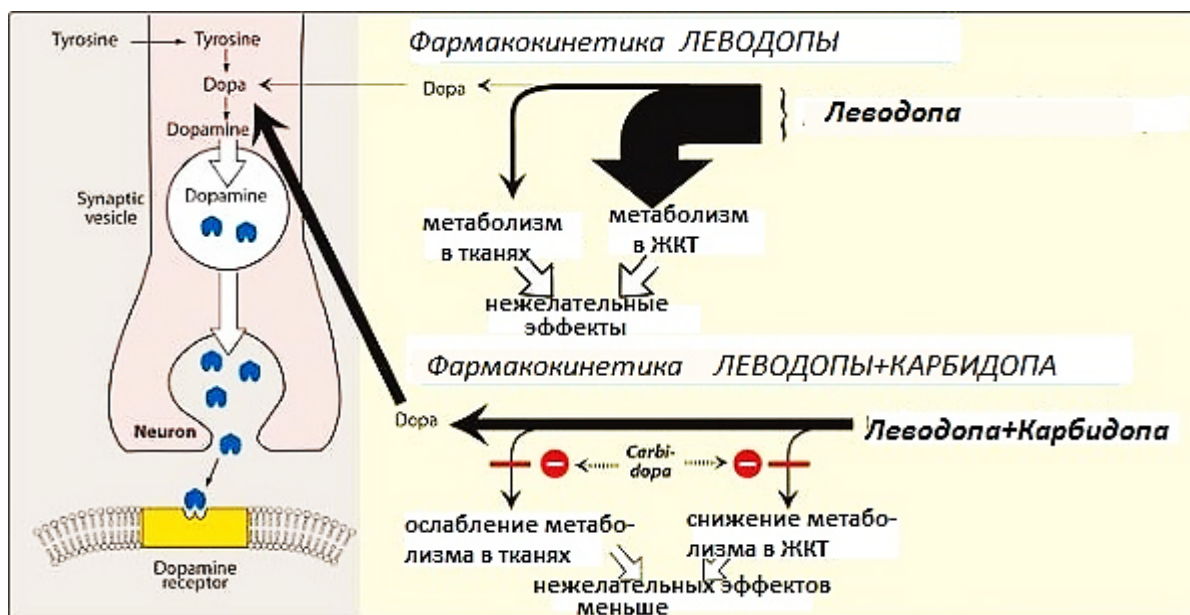
- Средства, активирующие дофаминергические процессы в ЦНС
  - предшественники дофамина (леводопа)
  - агонисты дофаминовых рецепторов: структурные аналоги алкалоидов спорыньи/эрголиновые (бромокриптин, перголид) и неэрголиновые (пирибедил, прамипексол)
  - ингибиторы моноаминоксидазы (селегилин)
  - амантадин
  - ингибиторы КОМТ (энтакапон)
- Средства, угнетающие холинергические процессы в ЦНС (тригексифенидил, бипириден).
- **Леводопа (Levodopa, син. Dopa)**
- Дигидроксифенилаланин.



- Механизм действия. Леводопа является непосредственным предшественником дофамина. В отличие от него, она хорошо проникает через ГЭБ, накапливается в дофаминергических нейронах базальных ганглиев, где, под влиянием декарбоксилазы ароматических аминокислот (ДОФА-декарбоксилазы), превращается в нейромедиатор дофамин, восполняя таким образом его недостаток, что приводит к усилению дофаминергических влияний в экстрапирамидной системе и ослаблению проявлений паркинсонизма, прежде всего ригидности мышц и гипокинезии, в меньшей степени – тремора. Эффект временный, так как леводопа не устраняет причину: дегенеративный процесс, который со временем вызывает полное исчезновение дофаминергических нейронов в базальных ядрах.

Недостатки леводопы. Значительная часть леводопы (97-99%) превращается в дофамин на периферии (в слизистой оболочке кишечника и других периферических тканях). С одной стороны – это приводит к значительному уменьшению фракции леводопы, поступающей в ЦНС, с другой – является причиной появления таких нежелательных эффектов, как тошнота, рвота, тахикардия, аритмии, отражающих действие дофамина, образующегося на периферии. В связи с этим, в настоящее время, леводопу для лечения паркинсонизма применяют в комбинации с карбидопой.

Карбидопа является ингибитором ДОФА-декарбоксилазы. Но, поскольку карбидопа не проникает через ГЭБ, она препятствует превращению леводопы в дофамин только на периферии, что способствует ослаблению недостатков леводопы, упомянутых выше. Имеется фиксированная комбинация леводопы с карбидопой: Sinemet, Nacom и др.



Назначается леводопа обычно внутрь, после еды, начиная с дозы 0,25 2 раза в день, постепенно повышая ее до эффективной, которая может достигать 2–3 грамм в сутки. Всасывание из ЖКТ зависит от скорости эвакуации и pH желудочного содержимого, а также наличия и характера пищи. Ароматические аминокислоты, содержащиеся в пищевых продуктах, могут значительно ослаблять абсорбцию леводопы и ее транспорт через ГЭБ.

ПР: В начале лечения леводопой почти у всех пациентов отмечают диспепсические расстройства (тошнота, рвота), что связывают с влиянием образующегося дофамина на дофаминовые рецепторы пусковой зоны рвотного центра, тахикардия, аритмия, ортостатическая гипотензия, нарушение вкуса; на фоне длительной терапии, особенно при использовании в максимальных дозах, – психотические расстройства (депрессия, страх, беспокойство, бессонница, галлюцинации, эйфория) из-за избыточного повышения содержания дофамина в лимбической системе, дискинезии (хорея, дистонии, тики, тремор), коричневое окрашивание слюны, мочи, вагинального секрета, нарушение функции печени.

Ф.в.: табл., капс. 0,25 и 0,5.

### **Бромокриптин (Bromocriptin, син. Parlodel)**

Полусинтетическое производное алкалоида спорыньи эргокриптина.

Механизм действия связан с активацией  $D_2$  (и по-видимому  $D_1$ )-рецепторов нейронов базальных ядер и восстановлением таким образом дофаминергических влияний в экстрапирамидной системе, что приводит к ослаблению проявлений паркинсонизма.

Бромокриптин применяют также в расчете на подавление продукции пролактина гипофизом при гиперпролактинемии и лечения акромегалии.

Назначают при паркинсонизме внутрь начиная с 0,00125 однократно на ночь, постепенно повышая дозу до 0,005–0,01 3 раза в день.

ПР: анорексия, тошнота, рвота, запор, изъязвление ЖКТ, ортостатическая гипотония, периферический вазоспазм, аритмии, дискинезии, психотические расстройства, заложенность носа.

Ф.в.: табл. 0,0025, 0,004, 0,010, капс. 0,005 и 0,01.

### **Перголид (Pergolide, син. Permax)**

Полусинтетическое производное алкалоидов спорыньи.

Близок по структуре к бромокriptину и оказывает действие при паркинсонизме, сходное с ним. Связывается и возбуждает дофаминовые D<sub>2</sub>/D<sub>1</sub>-рецепторы в базальных ядрах экстрапирамидной системы.

В отличие от бромокriptина перголид не подвержен пресистемной элиминации, имеет более длительный период полувыведения, что позволяет назначать его 1 раз в день. Рекомендуются дозы составляют 0,00075–0,005 в день.

ПР: сходные с таковыми бромокriptина.

Ф.в.: табл 0,00005, 0,00025 и 0,0001.

### **Пирибедил (Piribedil, син. Trivastal)**

Производное пиперазина.

Является агонистом D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> рецепторов дофамина. Уменьшает ригидность, акинезию и тремор. По активности уступает леводопе. Однако пирибедил активирует дофаминовые рецепторы не только нигростриатной системы, но и мезолимбической и мезокортикальной системах. Это сопровождается улучшением настроения, когнитивных и психомоторных функций, восстановлением памяти и внимания, что может быть особенно полезно пожилым людям.

Назначают пирибедил в дозах 0,05 в день.

ПР: в основном со стороны ЖКТ.

Ф.в.: табл. 0,05.

### **Прамипексол (Pramipexol, син. Mirapex)**

Производное бензотиазола.

Является селективным агонистом дофаминовых D<sub>3</sub> рецепторов.

По действию сходен с бромокriptином, однако в меньшей степени по сравнению с ним влияет на недофаминовые рецепторы, реже вызывает периферические вегетативные эффекты и лучше переносится, что позволяет быстрее повышать дозы до эффективных. Ослабляет тремор и гипокинезию. Проявляет также антидепрессивное действие, что связывают с влиянием на дофаминергическую передачу в лимбической системе.

При паркинсонизме применяют самостоятельно на ранних стадиях заболевания, а также в сочетании с леводопой при снижении ее эффективности и переносимости – на поздних стадиях болезни. Назначают в суточной дозе 0,0015–0,0045, начиная с дозы 0,000125 3 раза в день.

ПР: тошнота, рвота, головокружение, галлюцинации и постуральная гипотензия, эпизоды сонливости в дневное время.

Ф.в.: табл. 0,000125, 0,00025 и 0,001.

### **Селегилин (Selegiline, син. Deprenyl, Niar)**

Избирательно и необратимо связывается и ингибирует МАО типа В – изоэнзим моноаминоксидазы, ответственный за инактивацию дофамина в базальных ядрах ЦНС. Это приводит к замедлению инактивации дофамина и усилению таким образом дофаминергических влияний в экстрапирамидной системе.

Используется при паркинсонизме в сочетании с леводопой.

Назначают внутрь в дозах от 0,0025 до 0,01 в день.

ПР: усиление побочных эффектов леводопы (см. леводопы), беспокойство, бессонница, психотические расстройства, что может быть связано также с тем, что в процессе метаболизма селегилина образуются амфетамин и метамфетамин.

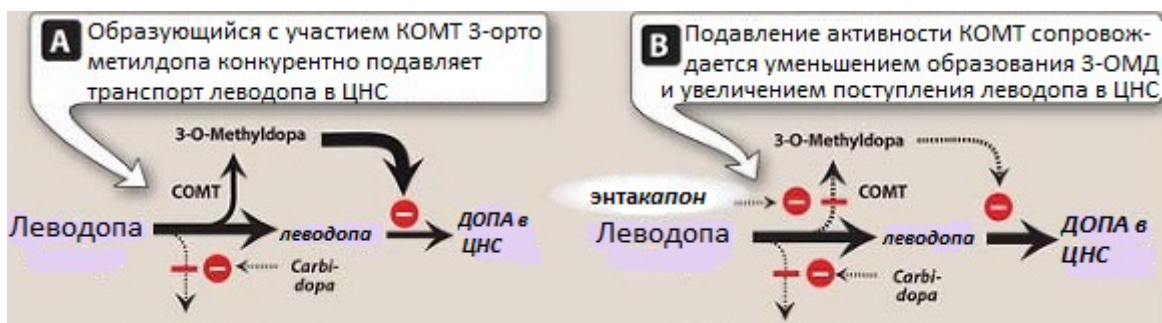
Ф.в.: табл. по 0,005.

### **Энтакапон (Entacapone, син. Comtan).**

Ингибитор фермента катехол-о-метил трансферазы (КОМТ), участвующего в метилировании катехоламинов.

Усиливает и пролонгирует терапевтический эффект комбинации леводопы с ингибиторами периферической ДОФА–декарбоксилазы.

Угнетение ДОФА-декарбоксилазы, при использовании комбинаций леводопы с карбидопой (или бенсеразидом) вызывает компенсаторную активацию метаболизма леводопы с участием фермента КОМТ. В результате образуется 3-орто-метилдопа (3–ОМД), который конкурирует с леводопой за транспортные системы, обеспечивающие перенос леводопы через слизистую оболочку ЖКТ и ГЭБ. Блокада метилирования леводопы может, таким образом, привести к увеличению ее поступления в ЦНС, что позволит уменьшить дозу леводопы, вводимую в организм.



Применяют как дополнение к лечению леводопой с карбидопой. Назначают внутрь в дозе 200 мг с каждым приемом леводопы.

ПР: усиление нежелательных эффектов леводопы, таких как тошнота, рвота, дискинезии, постуральная гипотензия, галлюцинации в начале лечения, которые однако могут быть ослаблены при снижении дозы леводопы.

Ф.в.: табл. 0,2

### **Амантадин (Amantadine, син. Midantan)**

Трициклический амин.

Механизм действия амантадина при паркинсонизме окончательно не установлен.

Полагают, что он усиливает высвобождение дофамина из окончаний дофаминергических нейронов или блокирует его обратный нейрональный захват и таким образом потенцирует действие дофамина на дофаминовые рецепторы в базальных ядрах экстрапирамидной системы. В последнее время показано угнетающее влияние амантадина на эффекты возбуждающего медиатора глутамата, который, в противоположность дофамину, оказывает стимулирующее влияние на холинергические нейроны полосатого тела и также участвует в регуляции функций экстрапирамидной системы.

Используют при паркинсонизме. По активности уступает лекарственным средствам леводопы.

Назначают внутрь в дозе 0,1–2 раза в день.

Применяется также для профилактики и лечения гриппа типа А<sub>2</sub>.

ПР: бессонница, головокружение, ночные кошмары, галлюцинации и другие психотические расстройства, реакции гиперчувствительности (кожная сыпь, отеки) головные боли, ортостатическая гипотензия, отеки, диспепсические расстройства.

Ф.в.: табл., капс. 0,1.

### **Тригексифенидил (Trihexyphenidyl, син. Cyclodol, Romparkin)**

Механизм действия связан с блокадой, по-видимому, М-холинорецепторов в ЦНС.

Ослабление холинергических влияний в экстрапирамидной системе восстанавливает их баланс со сниженными дофаминергическими влияниями, что способствует ослаблению проявлений паркинсонизма, прежде всего тремора, в меньшей степени ригидности и акинезии. Блокирует (хотя и в меньшей степени по сравнению с периферическими М-холиноблокаторами такими как атропин, скополамин) также М-холинорецепторы на периферии, что вызывает появление нежелательных эффектов.

Используется при паркинсонизме в качестве альтернативного средства леводопе. Является средством выбора при паркинсонизме, вызванном приемом нейролептиков.

Назначают внутрь. Средние дозы составляют 0,006–0,02 в день

ПР: сонливость, замедление реакций, беспокойство, возбуждение, галлюцинации, другие психотические расстройства, особенно у пожилых пациентов, сухость слизистых оболочек и кожи, мидриаз, задержка мочи, тошнота, рвота, запор, тахикардия, повышение внутриглазного давления, аритмии.

Противопоказания: гиперплазия предстательной железы, глаукома.

Ф.в.: табл. 0,002.

### **Бипириден (Bipiriden, син. Akineton)**

Оказывает центральное антихолинергическое действие. Ослабление холинергических влияний в экстрапирамидной системе восстанавливает их

баланс со сниженными дофаминергическими влияниями, что способствует ослаблению проявлений паркинсонизма, прежде всего тремора.

Блокирует также холинорецепторы (М и Н<sub>1</sub>) на периферии и может вызвать нежелательные эффекты, обусловленные этим: нарушение аккомодации, сухость во рту, диспепсические расстройства, тахикардию, понижение АД.

При паркинсонизме назначают внутрь в дозах 0,002–0,012 в день.

Ф.в.: табл. 0,002.

## ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные вещества, которые используются для лечения эпилепсии и способные уменьшить частоту и интенсивность эпилептических припадков.

Эпилепсия – это заболевание, которое связано с возникновением в ЦНС эпилептогенного очага (ЭО). Нейроны эпилептогенного очага отличаются повышенной возбудимостью. Они могут возбуждаться спонтанно или под влиянием раздражителей, которые в обычных условиях этого не вызывают. Возбуждение от эпилептогенного очага при соответствующих условиях может распространяться и охватывать остальные отделы ЦНС, что проявляется периодически возникающими припадками: генерализованными или парциальными.

### *Генерализованные припадки*

1. *Генерализованные тонико–клонические припадки (grand mal).* Проявляются генерализованными тонико-клоническими судорогами с потерей сознания, которые через 1-2 мин. сменяются общим угнетением ЦНС.

2. *Абсансы (petit mal).* Проявляются внезапной кратковременной (не более ½ мин.) утратой сознания без, или с небольшими билатеральными (симметричными) сокращениями (подергиваниями) мышц лица (кивки, клевки) или других групп мышц.

3. *Миоклональные припадки.* Проявляются кратковременным (шокоподобным) в течении 1 сек. судорожным сокращением мышц одной конечности или генерализованным сокращением мышц всего тела без утраты сознания.

### *Парциальные припадки*

1. *Простые парциальные припадки.* Проявляются судорожными сокращениями отдельных групп мышц или локализованными сенсорными расстройствами без утраты сознания, продолжительностью ½-1 мин.

2. *Сложные парциальные припадки.* Проявляются приступами расстройств поведения, неосознанными немотивированными поступками, сопровождающимися сумеречным сознанием, о которых больной не помнит, продолжающимися 1-2 мин. Судороги не характерны.

3. *Простые, или сложные парциальные припадки с вторичной генерализацией.* Припадок начинается как парциальный на фоне которого



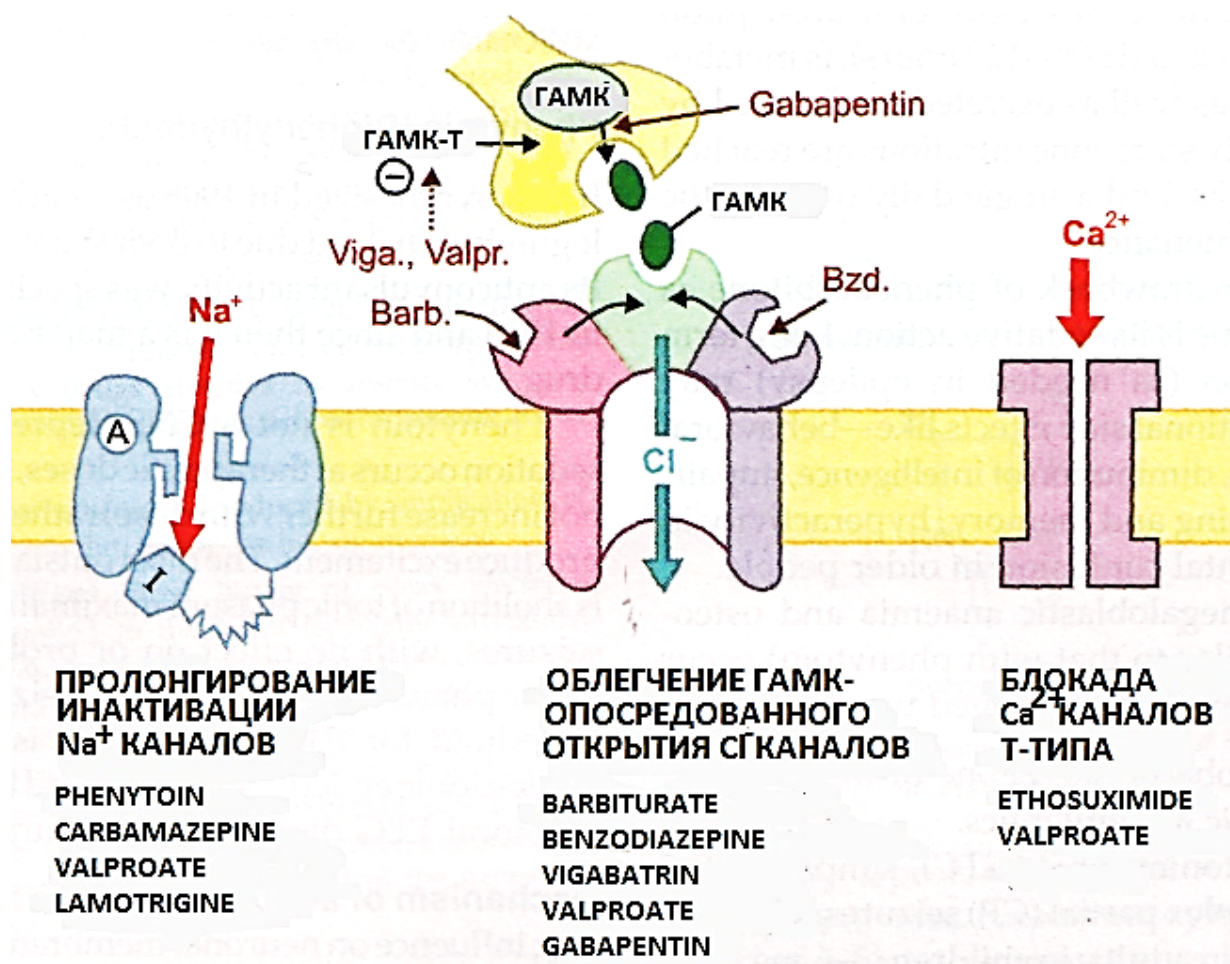
развиваются генерализованные тонико-клонические судороги с утратой сознания.

Длительные приступы или повторяющиеся в течение 30 минут припадки, следующие один за другим с небольшими интервалами обозначаются термином «эпилептический статус». При судорожных формах статус может стать причиной смерти от паралича дыхательного центра, отека легких, гипертермии, острой сердечной и почечной недостаточности, коллапса, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Противоэпилептические средства нарушают генерацию возбуждения нейронами эпилептогенного очага и тормозят его распространение на другие отделы ЦНС.

Это может быть связано:

- с блокадой натриевых каналов нервных клеток
- с блокадой кальциевых каналов нейронов
- с усилением ГАМК-ергических влияний в ЦНС



Применяют противоэпилептические средства в основном для предупреждения припадков. Их применение во время припадка неэффективно.

Классификация

- производные гидантоина (фенитоин)

- производные иминостильбена (карбамазепин)
- производные барбитуровой кислоты (фенобарбитал)
- производные сукцинимиды (этосуксимид)
- производные алифатических карбоновых кислот (кислота вальпроевая и натрия вальпроат)
- средства разной химической структуры (габапентин, ламотриджин)
- бензодиазепины (клоназепам, диазепам)

С учетом клинической эффективности противоэпилептические средства можно разделить на следующие группы:

1. Средства, эффективные при генерализованных тонико-клонических и парциальных припадках (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин)
2. Средства, эффективные при малых припадках или абсансах (этосуксимид)
3. Средства с широким противоэпилептическим спектром (вальпроат натрия, кислота вальпроевая, клоназепам, ламотриджин)
4. Средства для купирования эпилептического статуса (диазепам)

### **Фенитоин (Phenytoin, син. Diphenin)**

Производное гидантоина.

Механизм действия связан с влиянием на ЦНС. В терапевтических концентрациях фенитоин избирательно нарушает функции натриевых каналов. Он связывается с натриевыми каналами и пролонгирует время их инактивации, препятствуя тем самым деполяризации мембран и генерации преимущественно высокочастотных разрядов в ЦНС, что предупреждает развитие судорог.

В более высоких концентрациях фенитоин ингибирует высвобождение серотонина и норэпинефрина, усиливает обратный нейрональный захват дофамина и снижает активность моноаминоксидазы, а также, взаимодействуя с фосфолипидами, стабилизирует мембрану и ухудшает трансмембранный перенос ионов  $\text{Ca}^{2+}$ .

Применение.

- для профилактики парциальных и генерализованных тонико-клонических (grand mal) припадков.

Назначают внутрь. Средние дозы составляют 0,3–0,4 в день. Всасывается полностью, но скорость абсорбции сильно варьирует в зависимости от технологии изготовления таблеток и вводимой дозы. Элиминация при низком содержании фенитоина в крови подчиняется кинетике I порядка. При превышении терапевтических концентраций активности печеночных ферментов недостаточно, чтобы инактивировать вещество и его концентрация может резко увеличиваться, что вызывает возникновение токсических эффектов.

ПР: нарушение координации движений, поведенческие расстройства, повышение частоты припадков, диспепсические расстройства, гиперплазия десен, остеомалация (из-за влияния на метаболизм вит. D), мегалобластная анемия.

Ф.в.: табл. 0,117.



### **Карбамазепин (Carbamazepin, син. Tegretol)**

Производное иминостильбена.

Механизм действия сходен с таковым фенитоина. Подобно фенитоину, карбамазепин в терапевтических концентрациях избирательно блокирует натриевые каналы мембран нервных клеток и препятствует таким образом генерации повторяющихся с высокой частотой разрядов нервных клеток, что особенно характерно для нейронов в эпилептогенном очаге.

Действует также на пресинаптические мембраны и угнетает синаптическую передачу, а также потенцирует действие ГАМК.

В совокупности, как полагают, это приводит к противоэпилептическому действию.

Применение

- для профилактики парциальных припадков: простых и сложных (или психомоторных эквивалентов) – является средством выбора
- также может быть полезен при генерализованных тонико-клонических судорогах
- карбамазепин был первоначально предложен как трициклический антидепрессант и длительное время использовался в расчете на антидепрессивное действие при невралгии тройничного нерва

Назначают внутрь. Обычные дозы составляют 1,0-2,0.

ПР: нарушение координации движений, диплопия, диспепсические расстройства, реакции гиперчувствительности, включая апластическую анемию и агранулоцитоз, редко – нарушения функции печени, в больших дозах – сонливость. Карбамазепин метаболизируется в печени, при этом может индуцировать микросомальные ферменты и ускорять собственный метаболизм и метаболизм других лекарств.

Ф.в.: табл. 0,2.

### **Фенобарбитал (Phenobarbital, син. Luminal)**

Производное барбитуровой кислоты.

Механизм действия фенобарбитала, как и других противоэпилептических средств, окончательно не установлен. Очевидным является одно: фенобарбитал способен избирательно подавлять генерацию высокочастотных повторяющихся патологических импульсов в эпилептогенном очаге и угнетать их распространение на другие отделы ЦНС. Наиболее вероятно, что это связано с влиянием фенобарбитала на эффекты ГАМК и глутамата. Фенобарбитал связывается с регуляторными субъединицами ГАМК-рецепторов и усиливает действие ГАМК, что приводит к увеличению входа ионов  $\text{Cl}^-$  в клетки и гиперполяризации мембран нервных клеток. Кроме этого, фенобарбитал блокирует AMPA-рецепторы и ослабляет таким образом действие возбуждающего медиатора глутамата, что приводит к затруднению входа  $\text{Na}^+$  в клетки и возникновению деполяризации.

В совокупности подавляется как спонтанная так и индуцированная способность нервных клеток генерировать ПД.

В больших дозах фенобарбитал, подобно фенитоину, блокирует потенциалзависимые натриевые каналы, а также некоторые каналы для  $\text{Ca}^{2+}$ .

Применение

- для предупреждения парциальных и генерализованных тонико-клонических (grand mal) припадков.

Назначают внутрь. Рекомендуются дозы составляют 60 мг 1–3 раза в день для взрослых и 3–6 мг/кг – для детей.

Фенобарбитал, подобно предыдущим веществам, индуцирует микросомальные ферменты печени и может ускорять собственный метаболизм и метаболизм других лекарств.

ПР: седативное действие, сонливость, неврологические (атаксия, нистагм) и поведенческие расстройства, реакции гиперчувствительности (сыпь, эритема, эксфолиативный дерматит, тромбоцитопения), мегалобластная анемия, остеомалация.

Ф.в.: табл. 0,05, 0,1, 0,005.

### **Этосуксимид (Ethosuximide, син. Suxilep)**

Производное сукцинимиды.

Механизм действия связан с влиянием на кальциевые каналы.

Этосуксимид в терапевтических концентрациях блокирует низкопороговые (активирующиеся при незначительном снижении мембранного потенциала) кальциевые каналы Т-типа, преимущественно в таламических нейронах. С патологической пейсмейкерной активностью таламических нейронов связывают появление абсансных припадков (petit mal). Угнетение входа ионов  $\text{Ca}^{2+}$  внутрь клеток препятствует деполяризации мембран и предупреждает возникновение потенциала действия (ПД) и таким образом подавляет избыточную активность нейронов и предупреждает развитие припадка.

В больших дозах этосуксимид ингибирует  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азу и замедляет метаболизм ГАМК.

Применение:

- для предупреждения генерализованных припадков, прежде всего абсансов (petit mal).

Назначают внутрь. Обычные дозы составляют 0,75–1,5 в день.

ПР: раздражающее действие на слизистые оболочки ЖКТ, диспепсические расстройства, преходящая летаргия, слабость, головная боль, головокружение, эйфория, реакции гиперчувствительности (сыпь, дерматит, эозинофилия, тромбоцитопения, синдром системной красной волчанки).

Ф.в.: капс. 0,25.

### **Вальпроевая кислота (Valproic acid, син. Dipromal)**

2-пропилвалериановая кислота

Ф.в.: табл. 0,2

### **Натрия вальпроат (Valproat sodium, син. Depakine)**

Натриевая соль вальпроевой кислоты.

Ф.в.: табл. 0,3 кишечнорастворимые, сироп 5,7%, порошок лиофилизированный для инъекций во флак по 0,4.

Противоэпилептическое действие вальпроатов было обнаружено при их использовании в качестве растворителя для других противоэпилептических веществ.

Вальпроевая кислота при pH в организме находится в ионизированном состоянии, что позволяет считать действующим началом вальпроат-ион.

Механизм действия. Вальпроаты, подобно фенитоину, карбамазепину, блокируют натриевые каналы, пролонгируют время их инактивации и тем самым препятствуют генерации и распространению высокочастотных разрядов нейронов в ЦНС с чем связывают их эффективность при генерализованных тонико-клонических припадках (grand-mal эпилепсии) и парциальных припадках, в том числе сложных (психомоторных эквивалентов).

В более высоких, но терапевтических, концентрациях подавляют функции низкопороговых потенциалзависимых кальциевых каналов Т-типа мембран таламических нейронов, оказывая действие, сходное с таковым этосуксимида и объясняет эффективность вальпроатов для предупреждения абсансов (petit mal эпилепсии).

В больших дозах вальпроаты вызывают повышение содержания ГАМК в ЦНС, что связывают с усилением ее синтеза (из-за повышения активности глутаматдекарбоксилазы) и замедлением инактивации (из-за ингибирования ГАМК-трансферазы).

Показано также, что вальпроаты активируют выход  $K^+$  из клеток, что приводит к гиперполяризации мембран нейронов и понижению их возбудимости.

Применяют вальпроаты при различных формах эпилепсии:

- для лечения эпилепсии, сопровождающейся припадками в виде абсансов (petit mal)
- миоклонус-эпилепсии
- предупреждения генерализованных (grand-mal) приступов
- при парциальных припадках (по-видимому могут быть полезны).

Назначают внутрь, начиная с 0,2-3 раза в день, повышая при необходимости до 0,8-3 раза в сутки. Из ЖКТ абсорбируются хорошо, но пища может задерживать всасывание. Так как при физиологических pH находятся в ионизированном состоянии распределяются преимущественно во внеклеточной жидкости. Метаболизируются в печени. Метаболиты экскретируются в мочу.

ПР: диспепсические расстройства из-за раздражающего действия на слизистые оболочки ЖКТ, повышение аппетита и увеличение массы тела, тремор, выпадение волос, реакции гиперчувствительности (гепатотоксичность, тромбоцитопения), тератогенное действие.

### **Габапентин (Gabapentin, син. Neurontin)**

Синтетическая аминокислота – аналог ГАМК. Некоторые рассматривают габапентин как ГАМК, ковалентно связанную с липофильным циклогексановым циклом.

Механизм действия связывают с усилением высвобождения из нейронов ГАМК. Непосредственно на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы влияние не оказывают.

Используется для предупреждения парциальных припадков, обычно в сочетании с другими противосудорожными средствами.

Терапевтические дозы составляют 1,8–3,6 грамма в день.

Назначают внутрь. В отличие от большинства противосудорожных средств практически не метаболизируется и выводится почками в неизмененном виде.

ПР: сонливость, головокружение, атаксия, головная боль, тремор.

Ф.в.: капс. 0,1, 0,3 и 0,4.

### **Ламотриджин (Lamotrigine, син. Lamictal)**

Производное фенилтриамина.

Механизм действия сходен с таковым фенитоина. Ламотриджин пролонгирует инактивацию потенциалзависимых натриевых каналов и подавляет высокочастотные повторяющиеся разряды нейронов.

Используется для предупреждения парциальных припадков, а также может быть полезен при миоклонус-эпилепсии и абсансах у детей.

Назначают внутрь, обычно в дозах 0,1–0,3 в день внутрь.

ПР: головокружение, головная боль, диплопия, тошнота, сыпь.

Ф.в.: табл. для глотания 0,025, 0,05 и 0,1, табл. для жевания 0,005, 0,025 и 0,1.

### **Клоназепам (Clonazepam, син. Anteplepsin)**

Производное 1,4-бензодиазепа.

Механизм действия подобно другим бензодиазепинам, связан с повышением сродства ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов к ГАМК, что приводит к усилению входа ионов Cl<sup>-</sup> внутрь нервных клеток и гиперполяризации их мембран. Это приводит к угнетению возбудимости нейронов и препятствует иррадиации (распространению) патологического возбуждения из эпилептогенного очага. В больших дозах клоназепам, подобно фенитоину, нарушает генерацию повторяющихся высокочастотных разрядов нейронов.

Используется для предупреждения абсансов и миоклонических судорог. При генерализованных тонико-клонических припадках неэффективен.

Назначают внутрь, начиная с дозы 0,0005–0,001 в день, при необходимости повышая до оптимальной. Средняя поддерживающая доза составляет 0,004–0,008, максимальная – 0,02 в сутки.

ПР: два самых существенных недостатка ограничивающих использование клоназепама (и других бензодиазепинов) для лечения эпилепсии:

- седативное действие
- быстрое возникновение толерантности.

Другие побочные реакции: сонливость, нарушение координации движений (атаксия), дизартрия, головокружение, поведенческие расстройства, гипотония, саливация, синдром отмены.

Ф.в.: табл. 0,00025 и 0,001.

### **Диазепам (Diazepam, син. Relanium, Seduxen, Valium)**

Производное 1,4-бензодиазепина.

Механизм действия, как и у клоназепама и других бензодиазепинов.

Используется для купирования эпилептического статуса (непрерывно повторяющихся приступов генерализованных тонико-клонических).

Вводится внутривенно со скоростью не более 5 мг/мин. Макс. доза – 20 мг.

Для постоянного лечения мало пригоден в связи с быстро развивающейся толерантностью.

ПР: при внутривенном введении – угнетение дыхания.

Ф.в.: 0,5% р-р для инъекций в амп. по 2 мл, табл. по 0,0025, 0,01, капс. по 0,015.

## **СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ПОВЫШЕННОМ ТОНУСЕ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ**

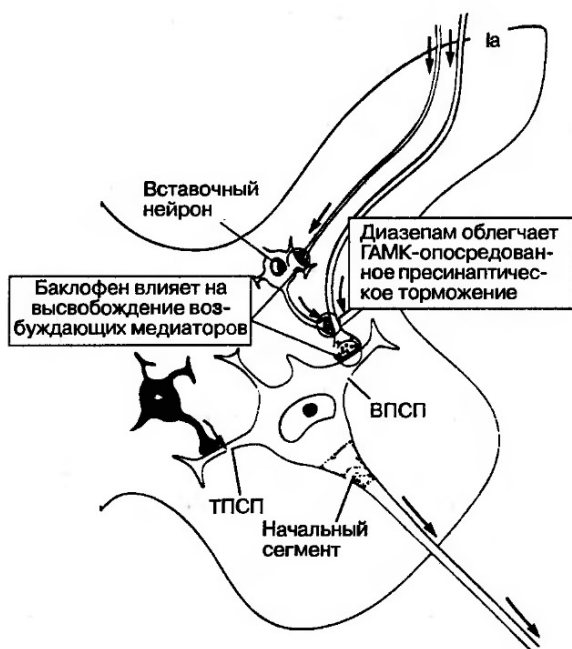
К этой группе лекарственных средств относят вещества, которые используются для лечения спастического синдрома.

Спастический синдром – нарушение регуляции мышечного тонуса, которое характеризуется усилением тонических рефлексов на растяжение и спазмами мышц-сгибателей в сочетании с мышечной слабостью.

Спастический синдром развивается как следствие инсульта, церебрального паралича или дегенеративных заболеваний ЦНС.

### **Диазепам (Diazepam, син. Relanium, Seduxen, Valium)**

Производное 1,4-бензодиазепина.



Механизм действия, подобно другим бензодиазепинам, связан с повышением сродства ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов к ГАМК, что приводит к усилению входа ионов Cl<sup>-</sup> внутрь нервных клеток и гиперполяризации их мембран. На уровне спинного мозга это вызывает угнетение рефлекса, который, как считают, ответственен за поддержание повышенного тонуса скелетной мускулатуры (см. рисунок).

Гиперполяризация пресинаптической мембраны афферентного нейрона

рефлекторной дуги рефлекса на растяжение, вызывает затруднение открытия потенциалзависимых каналов для ионов Ca<sup>2+</sup>, что вызывает угнетение высвобождения медиатора, стимулирующего α-мотонейроны передних рогов спинного мозга и приводит к подавлению их избыточной активности и снижению потока импульсов к скелетной мускулатуре.

Используется при мышечных спазмах практически любого генеза, в том числе, после локальной мышечной травмы.

Назначают внутрь, начиная с 0,004 в день, при необходимости, повышая дозу до максимально переносимой – 0,06 в день.

ПР: седативный эффект, сонливость, нарушение координации движений, дизартрия, головокружение, поведенческие расстройства, толерантность, синдром отмены, при внутривенном введении – угнетение дыхания.

Ф.в.: 0,5% р-р для инъекций в амп. по 2 мл, табл. 0,0025, 0,01, капс. 0,015.

### **Баклофен (Baclofen, син. Lioresal)**

Пара-хлорфенил ГАМК.

Является ГАМК-миметиком. Связывается и возбуждает ГАМК<sub>B</sub> рецепторы.

Активация ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов вызывает усиление выхода ионов K<sup>+</sup> из клетки, что, как и повышение выхода ионов Cl<sup>-</sup>, приводит к гиперполяризации мембран нейронов (см. рисунок выше).

Гиперполяризация пресинаптической мембраны афферентного нейрона рефлекторной дуги рефлекса на растяжение вызывает затруднение открытия потенциалзависимых каналов для ионов Ca<sup>2+</sup>, что вызывает угнетение высвобождения медиатора, стимулирующего α-мотонейроны передних рогов спинного мозга и приводит к подавлению их избыточной активности и снижению потока импульсов к скелетной мускулатуре.

Кроме ослабления тонуса скелетной мускулатуры, баклофен уменьшает болевые ощущения, возникающие как следствие мышечного спазма. Полагают, что это может быть связано с подавлением высвобождения субстанции Р в спинном мозге.

По активности баклофен эквивалентен диазепаму, но в меньшей степени вызывает седативный эффект.

Используется при болезненно повышенном мышечном тонусе.

Назначают внутрь, начиная с 0,015 в день, при необходимости повышая дозу до 0,1 в день.

ПР: сонливость, головокружение, слабость, поведенческие расстройства, нарушение координации движений, тошнота, рвота, запор, задержка мочи.

Ф.в.: табл. 0,01 и 0,025.

### **Толперизон (Tolperisone, син. Midocalm)**

Является центральным Н-холинолитиком. Связывается и блокирует Н-холинорецепторы преимущественно в ЦНС и ослабляет таким образом полисинаптические спинальные рефлексы и понижает болезненно повышенный тонус скелетной мускулатуры при повреждении ЦНС.

Используется при состояниях, сопровождающихся патологически повышенным тонусом скелетной мускулатуры.

Назначают внутрь по 0,05–0,15 3 раза в день, а также в/мыш. и в/в.

ПР: диспепсические расстройства (тошнота, рвота, абдоминальный дискомфорт), угнетение ЦНС (сонливость), гипотония, реакции

гиперчувствительности (зуд, крапивница, бронхоспазм, анафилактический шок).

Ф.в.: драже 0,05 и 0,15, 10% р-р для инъекций в амп. по 1 мл.

### **Глицин (Glycine)**

Аминоуксусная кислота.

Является тормозным нейромедиатором вставочных нейронов спинного и головного мозга. Связывается со специфическими рецепторами постсинаптической мембраны и усиливает вход ионов  $\text{Cl}^-$  внутрь клеток, что приводит к гиперполяризации мембран. Это затрудняет вход ионов  $\text{Ca}^{2+}$  через потенциалзависимые кальциевые каналы и ослабляет высвобождение медиатора, что на уровне спинного мозга приводит к угнетению рефлекса на растяжение и, таким образом, понижению тонуса скелетной мускулатуры.

Используются при состоянии, сопровождающихся болезненно повышенном тонусом скелетной мускулатуры, а также некоторых других заболеваний, при которых целесообразно усиление тормозных влияний ЦНС.

Назначают под язык по 0,1 2–3 раза в день. Действие непродолжительное из-за быстрого разрушения глицина в печени с участием глицинооксидазы.

ПР: не выявлены

Ф.в.: табл. сублингвальные 0,1

### **Дантролен (Dantrolen, син. Dantrium)**

Производное гидантоина.

В отличие от предыдущих лекарственных средств, механизм действия дантролена не связан с влиянием на ЦНС.

Дантролен понижает тонус скелетной мускулатуры, действуя непосредственно на мышцы.

Сокращение мышечного волокна поперечно-полосатой мускулатуры предполагает высвобождение ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из цистерн саркоплазматического ретикулума. Выход ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазму осуществляется через специальные кальциевые каналы в мембранах цистерн, которые иногда называют рианодинными (из-за сродства к ним алкалоида рианоидина).

Кальций, выйдя в цитоплазму, взаимодействует с кальцийсвязывающим белком тропонином, в результате изменяется конформация тропомиозина, открываются участки связывания миозина с актином и в результате взаимодействия этих сократительных белков наступает сокращение мышцы.

Дантролен нарушает высвобождение ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из цистерн саркоплазматического ретикулума, что, связывая с нарушением функции рианодинных каналов. В результате нарушается взаимодействие актина и миозина и мышцы не сокращаются – мышечный тонус понижается.

Используются при спастическом синдроме. Назначают внутрь, начиная с 0,025 ежедневно, при необходимости повышая дозу до 0,1 4 раза в день.

Специальным показанием к назначению дантролена является лечение синдрома злокачественной гипертермии. Это редкое нарушение, которое может быть спровоцировано различными стимулами, в том числе введением

общих анестетиков, курареподобных веществ, и проявляется генерализованным повышением тонуса скелетной мускулатуры, усилением потребления  $O_2$ , чрезмерным образованием тепла, лактата, развитием ацидоза и смертью, если не удастся нормализовать температуру тела и уменьшить ацидоз. Возникновение синдрома связывают с наследственным нарушением способности саркоплазматического ретикулума секвестрировать, высвобождающиеся при деполяризации мембран мышечных волокон, ионы  $Ca^{2+}$ . Дантролен, ограничивая высвобождение ионов  $Ca^{2+}$ , способствует обратному развитию синдрома. Для купирования синдрома злокачественной гипертермии применяют внутривенно в дозе 1 мг/кг, при необходимости повторно до макс. дозы 10 мг/кг.

ПР: мышечная слабость, седативное действие, гепатит.

Ф.в.: капс. 0,025, 0,05 и 0,1, флак. 0,02.

### ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Под анальгетиками, вообще, понимают лекарственные вещества, которые при их резорбтивном (системном) действии вызывают избирательное подавление чувства боли – анальгезию (algos – боль). В этом состоит их отличие от анестетиков, которые нарушают формирование и других видов чувствительности: температурной, осязания, обоняния и т.п.

Все анальгетики, исходя из особенностей механизма их действия, можно разделить на 2 группы: опиоидные (наркотические) анальгетики и анальгетики-антипиретики (обладающие противовоспалительным действием).

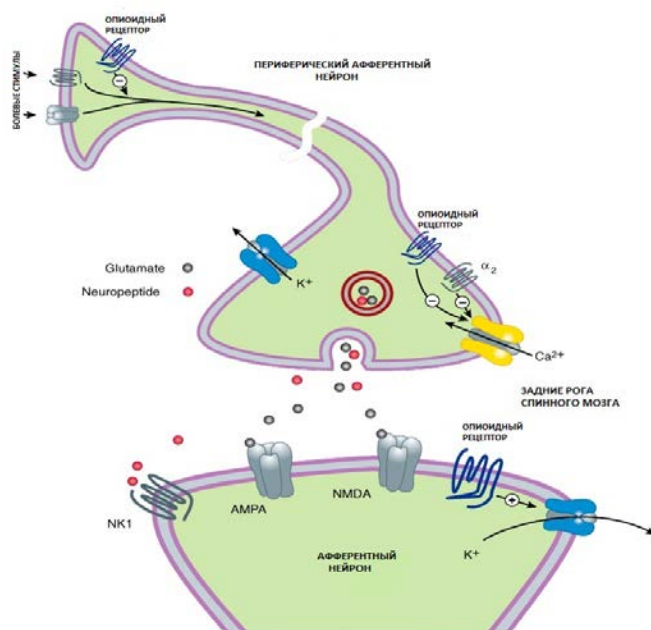
К опиоидным анальгетикам относят природные и полусинтетические производные алкалоидов опия, а также синтетические вещества, имитирующие действие морфина.

Это многочисленная группа веществ, которые по своей химической структуре относятся к производным фенантрена, фенилгептиламина, фенилпиперидина, морфинана, бензоморфана.

Большинство из них хорошо всасываются из мест введения в том числе при приеме внутрь. Относительно быстро проникают через гистогематические барьеры в том числе ГЭБ и плацентарный. В организме опиоидные вещества подвергаются метаболизму с участием ферментов печени. В связи с чем при заболеваниях печени их действие может усиливаться. Образующиеся при метаболизме глюкурониды выводятся через почки с мочей. Нарушения функции почек не влияет на продолжительность действия опиоидных анальгетиков, за исключением морфина, глюкурониды которого активны и могут накапливаться при почечной недостаточности.



Механизм действия. Опиоидные анальгетики вызывают анальгезию, активируя специфические опиоидные рецепторы, локализованные преимущественно в головном и спинном мозге, что сопровождается (1) угнетением проведения болевых импульсов по афферентным путям ноцицептивной системы в ЦНС, (2) активацией тормозного влияния нисходящей (супраспинальной) антиноцицептивной системы на проведение болевых импульсов по афферентным путям в ЦНС и (3) изменением эмоциональной оценки боли.



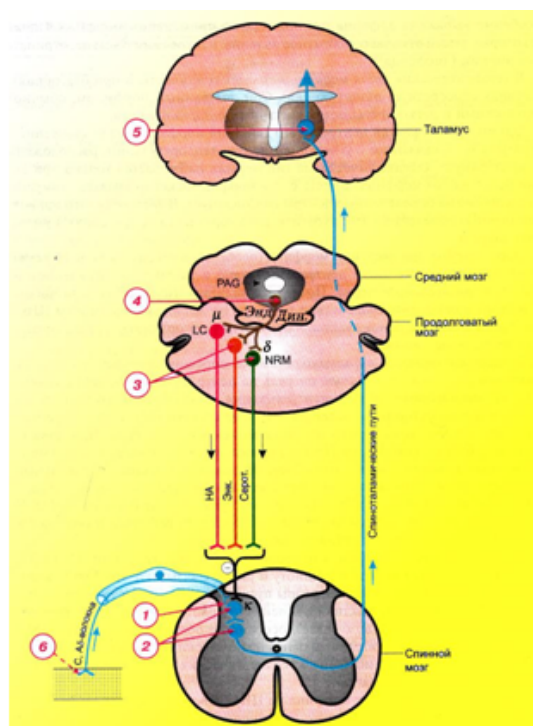
передачу болевых импульсов с периферических афферентных нейронов, по которым болевые импульсы поступают в спинной мозг, на вставочные нейроны задних рогов спинного мозга:

- Активация пресинаптических опиоидных рецепторов, локализованных на окончаниях чувствительных нервных волокон задних рогов спинного мозга, вызывает блокаду входа ионов кальция в клетки, что сопровождается уменьшением высвобождения медиаторов боли (субстанция Р, глутамат)

- Возбуждения опиоидных рецепторов, располагающихся на постсинаптической мембране вставочных нейронов задних рогов спинного мозга сопровождается нарушением их возбудимости и способности генерировать нервные импульсы.

В итоге нарушается передача болевых импульсов на уровне задних рогов спинного мозга (спинальное действие).

2. В подкорковых структурах головного мозга (околоводопроводное серое вещество, большое ядро шва, голубое пятно) локализованы нейроны, аксоны которых образуют нисходящие пути, заканчивающиеся на нейронах задних рогов спинного мозга. Активация нисходящей системы приводит к уменьшению высвобождения медиаторов боли из окончаний афферентных нервных волокон и угнетению активации вставочных нейронов. Таким образом, эта система является тормозной (антиноцицептивной). Возбуждение опиоидных рецепторов нейронов, относящихся к образованиям упомянутым выше, сопровождается активацией описанной супраспинальной антиноцицептивной системы, что вызывает торможение проведения болевых импульсов по афферентным путям и приводит к повышению порога болевой чувствительности (супраспинальное действие).



*Ноцицептивная и антиноцицептивная система. PAG—околоводопроводное серое вещество; NRM—большое ядро шва; LC—синее пятно; НА—норадреналин; Серот.—серотонин; Энк.—энкефалины; Энд.—эндорфины; Дин.—динорфины. Цифрами на схеме показаны участки приложения действия опиоидных анальгетиков на соответствующие рецепторы: 1, 2—угнетение нейронов задних рогов спинного мозга; 3, 4—стимуляция антиноцицептивных нейронов ретикулярной фармации ствола мозга; 5—торможение нейронов таламических ядер.*

3. Влияние, которое оказывают опиоидные анальгетики на высшие интегративные отделы ЦНС вызывают изменение восприятия и эмоциональной оценки боли, что делает боль более терпимой.

Различают 3 основных типа опиатных рецепторов:  $\mu$ ,  $\kappa$  и  $\delta$ .

$\mu$ -рецепторы. Идентифицировано 3 подтипа  $\mu$ -рецепторов -  $\mu_1$   $\mu_2$   $\mu_3$ . Эндогенным лигандом  $\mu$ -рецепторов является  $\beta$ -эндорфин. Активация  $\mu$  рецепторов приводит, как полагают, к активации механизмов подавления боли, локализованных в головном мозге, возникновению седативного эффекта, угнетению дыхания, брадикардии, миозу, снижению моторики желудочно-кишечного тракта, эйфории и лекарственной зависимости. Показано также, что активация  $\mu_1$ -рецепторов ответственна за возникновение анальгезии и эйфории и лекарственной зависимости, в то время как  $\mu_2$  -опосредуют способность опиоидов вызывать брадикардию и угнетение дыхания

$\delta$ -рецепторы. Активируются мет-энкефалином и лей-энкефалином. Стимуляция  $\delta$ -рецепторов сопровождается подавлением спинальных механизмов формирования боли, угнетением дыхания, снижением моторики ЖКТ и также по-видимому модуляцией толерантности к опиоидам

$\kappa$ -рецепторы. Эндогенными лигандами являются динорфины. Активация  $\kappa$ -рецепторов сопровождается угнетением проведения болевых импульсов

на уровне спинного мозга (спинальная анальгезия), седативным эффектом, миозом, дисфорией, замедлением перистальтики кишечника.

Эффекты	μ-рецепторы	κ-рецепторы	δ-рецепторы
Анальгезия:			
Супраспинальная	+++	—	—
Спинальная	++	+	++
Седативное действие	++	++	—
Эйфория	+++	—	—
Дисфория	—	+++	—
Миоз	++	+	—
Угнетение дыхания	+++	—	++
Снижение моторики ЖКТ	++	+	++
Лекарственная зависимость	+++	+	—

По своему влиянию на систему опиоидных рецепторов все опиоидные вещества могут быть разделены на следующие группы:

#### Агонисты

- сильные (морфин, героин, метадон, меперидин, фентанил)
- умеренные (кодеин)
- слабые (пропоксифен, дифеноксилат, лоперамид)

#### Смешанные агонисты-антагонисты

- бупренорфин, пентазоцин, буторфанол, налбуфин

#### Антагонисты

- налтрексон, налоксон

В качестве анальгетиков используют сильные агонисты, агонисты с умеренной активностью и смешанные агонисты-антагонисты.

Особенности фармакологические свойства основных представителей

#### **Морфина гидрохлорид (Morphini hydrochloridum)**

Алкалоид мака снотворного, производное фенантрена.

Является сильным агонистом  $\mu$  рецепторов, хотя в больших дозах возбуждает и другие типы опиоидных рецепторов.

Фармакологические эффекты морфина на организм связывают с влиянием на ЦНС и периферическим действием.

С активацией опиатных рецепторов в ЦНС связывают возникновение следующих фармакологических эффектов морфина:

- Анальгетический эффект;
- Эйфория – возникновение приятных ощущений и немотивированное состояние свободы от тревог и проблем. Считают, что это во многом определяет возникновение труднопреодолимого желания повторного приема морфина (морфинизм). У некоторых людей, не испытывающих боли, может наоборот, развиваться дисфория (ощущение беспокойства и разбитости, плохое самочувствие);
- Седативный эффект (состояние покоя, с замедлением реакций на раздражители, сонливостью, нарушением способности к рассуждению;
- Противокашлевой эффект как следствие угнетения кашлевого центра;

- Угнетение дыхания связанное с понижением чувствительности нейронов дыхательного центра к углекислоте. При применении морфина в терапевтических дозах дыхание становится редким и глубоким, при передозировке – наступает остановка дыхания;
- Сужение зрачков (миоз). Возникает в результате возбуждения центра глазодвигательного нерва. Привыкание в отношении миоза развивается медленно. Является характерным диагностическим признаком приема морфина.
- Брадикардия вследствие повышения тонуса блуждающего нерва.
- Тошнота и рвота, усиливающиеся при движении. Развиваются вследствие стимуляции рецепторов триггерной зоны рвотного центра, расположенной на дне IV желудочка мозга. Непосредственно на рвотный центр морфин действует угнетающе.
- Влияние на продукцию гипофизарных гормонов. Морфин повышает секрецию пролактина, антидиуретического гормона, соматотропного гормона, но понижает продукцию гонадотропных гормонов и адренокортикотропного гормона;
- Понижение температуры тела ниже нормы, что особенно отчетливо проявляется при применении больших доз морфина. Развитие гипотермии связывают с угнетением центра терморегуляции в гипоталамусе и снижением теплопродукции;
- Повышение тонуса скелетной мускулатуры (преимущественно мышц–сгибателей и дыхательной мускулатуры);
- Возникновение лекарственной зависимости при повторном введении морфина в организм. Возникновение психологической зависимости связывают с вызываемой морфином эйфорией. Затем формируется физическая зависимость, проявляющаяся абстинентным синдромом, возникающем при отмене морфина. При этом возникают симптомы, противоположные тем, которые вызывает морфин: слезотечение, насморк, потливость, симптом «гусиной кожи», беспокойство, тахикардия, тремор, тошнота, рвота, диарея, сильные боли в животе, спине, которые исчезают при введении морфина.

С действием морфина на периферии связывают возникновение следующих эффектов:

- Развитие запора, как считают, вследствие замедления пропульсивной моторики желудка и кишечника, повышения тонуса сфинктеров ЖКТ, уменьшение секреции поджелудочной железы и выделения желчи (вследствие спазмогенного влияния на тонус сфинктера Одди и желчных протоков);
- Повышение тонуса мочеточников, что может спровоцировать приступ почечной колики, а повышение тонуса сфинктеров уретры может привести к задержке мочеиспускания;

- Стимуляция высвобождения гистамина приводит к расширению сосудов кожи и конъюнктивы глаз, крапивнице. У больных бронхиальной астмой морфин может спровоцировать бронхоспазм;

К действию морфина при его повторном приеме развивается привыкание (толерантность), что сопровождается ослаблением его анальгетического действия, так, что для получения первоначального эффекта необходимо повышение дозы. При постоянном приеме морфина привыкание развивается и к его угнетающему действию на дыхательный центр, поэтому у лиц с зависимостью токсические дозы морфина выше. Но, следует иметь в виду, что прекращение дальнейшего приема морфина сопровождается ослаблением толерантности и введение морфина лицу с зависимостью в высокой, но прежде переносимой дозе, может вызвать остановку дыхания.

Практически не развивается привыкание к действию морфина на величину зрачка и желудочно–кишечный тракт.

#### Применение

- при травматических болях, болях при инфаркте миокарда, послеоперационном периоде (п/к, в/мыш., в/в по 0,005–0,01, при необходимости повторно с интервалом 4–6 часов)
- при болях, обусловленных злокачественными опухолями (внутри по 0,015–0,03, ректально 0,005–0,02, при необходимости под кожу)
- для премедикации (п/к, в/мыш. 0,1 мг/кг)
- при отеке легких (в/в 0,003–0,005)

Действие морфина при подкожном введении развивается в течение 10–15 мин., при приеме внутрь – через 20–30 мин и сохраняется после однократного введения в течение 3–6 часов. Парентеральное введение предпочтительнее, поскольку при энтеральном введении его биодоступность ниже из-за пресистемного метаболизма и более низкого всасывания из ЖКТ.

Морфин не следует назначать для обезболивания родов (возможно угнетение дыхательного центра у плода), детям до 2 лет, кормящим грудью матерям, беременным и пожилым.

При остром отравлении морфином (прием более 50 мг) развивается ступор или кома, поверхностное и редкое дыхание, цианоз, резкое сужение зрачков, брадикардия, понижение АД и шок, судороги, отек легких в терминальной стадии и смерть от дыхательной недостаточности (летальная доза составляет около 250 мг).

Помощь при отравлении включает проведение общереанимационных мероприятий (дыхательная поддержка, стабилизация АД), промывание желудка 0,05% раствором калия перманганата. В качестве специфического антагониста рекомендуют использовать налоксон (0,4–0,8 мг внутривенно каждые 2–3 минуты до восстановления дыхания)

ПР: тошнота, рвота, спазм гладких мышц, запор, задержка мочи, брадикардия, гипотония, миоз, при повторных введениях – толерантность и лекарственная зависимость, синдром отмены. При передозировке –

угнетение дыхания. Помощь – введение антагонистов опиоидных рецепторов (налоксон)

Ф.в.: 1% р-р в амп. по 1 мл, табл. 0,01.

### **Метадон (Metadone, син. Dolofine)**

Синтетический опиоидный анальгетик, производное фенилгептиламина.

Не смотря на различие по химической структуре, оказывает действие на организм, сходное с морфином.

Отличается медленным выведением из организма, в связи с чем не вызывает такого тяжелого синдрома отмены, как при прекращении введения опиоидов короткого действия (морфина, героина и т.п.) и имеет более низкий риск возникновения лекарственной зависимости по сравнению с ними.

#### **Применение**

- опиоидная наркомания (для снижения явлений синдрома отмены). Назначают внутрь по 0,02–0,04 в день.
- умеренно сильные и сильные боли (внутрь по 0,025–0,05 через 6–8 часов. Макс. суточная доза – 0,08).

Ф.в.: табл. 0,005 и 0,01, р-р для приема внутрь, содержащий 0,4 мг/мл.

### **Тримеперидин (Trimeperidini, син. Promedolum)**

Синтетический опиоидный анальгетик, производное фенилпиперидина.

Уступает по активности морфину. Действует менее продолжительно. Не подавляет кашель. Обладает антихолинергическими свойствами, в связи с чем спазмогенное влияние на гладкую мускулатуру менее выражено и не вызывает миоза. Меньше влияет на высвобождение гистамина и более безопасен при бронхиальной астме.

#### **Применение**

- выраженный болевой синдром при травмах, тяжелых заболеваниях (п/к 0,01–0,02, внутрь 0,025–0,05, при необходимости повторно через 4–6 часов)
- при подготовке к операции (п/к, в/мыш. 0,02–0,03)

Ф.в.: табл. 0,025, 1%, 2% р-р в амп. по 1 мл.

### **Фентанила цитрат (Phentanyl citrate, син. Sentonyl)**

Синтетический опиоидный анальгетик, близкий по структуре к тримеперидину.

Оказывает быстрое, сильное, но кратковременное действие (при внутривенном введении анальгетический эффект развивается в течение 2–3 мин. и продолжается около 30 мин.).

По анальгезирующей активности по меньшей мере в 80 раз сильнее морфина.

Высоколипофилен, хорошо всасывается с поверхности кожи и может быть использован в виде трансдермальных лекарственных форм.

Угнетает дофаминергическую передачу в неостриатуме и относительно часто вызывает мышечную ригидность.

#### **Применение:**

- для быстрого обезболивания перед и во время хирургических операций, при инфаркте миокарда, острой левожелудочковой недостаточности и отеке легких (внутривенно по 0,5–1 мл 0,005% р-ра)
- для создания нейролептанальгезии (разновидность общей анестезии, при которой, в отличие от наркоза у пациентов сохраняется сознание. Достигается комбинированном введении опиоидного анальгетика и нейролептика, обычно дроперидола). Вводят в/в 0,5–1 мл 0,005% р-ра на каждые 5–10 кг массы пациента после введения нейролептика, при необходимости- повторно через 10–30 минут в дозе 1–3 мл 0,0005% р-ра.
- при хронических болях (накожно)  
Ф.в.: 0,005% р-р в амп. по 1, 2 и 10 мл, трансдермальная терапевтическая система, высвобождающая 25, 50, 75 или 100 мкг фентанила в час (Дюрогезик/Durogesic).

### **Бупренорфина гидрохлорид (Buprenorphine hydrochloride, син. Buprenex, Temgesic)**

Полусинтетический опиоидный анальгетик, получаемый из алкалоида опия тебаина.

Производное фенантрена. Является парциальным агонистом  $\mu$ -рецепторов. Вызывает анальгезию и другие центральные эффекты, качественно сходные с таковыми морфина.

По эффективности сравним с морфином, однако по активности (если судить по эффективным дозам) приблизительно в 25 раз превосходит морфин.

Действие развивается несколько медленнее, но продолжается дольше, чем у морфина: после однократного введения эффект сохраняется 6–8 часов, при повторном введении – до 24 часов.

Проявления синдрома отмены выражены слабо, в связи с чем имеет низкий риск возникновения лекарственной зависимости.

Может вызывать синдром отмены у лиц, получающих агонисты  $\mu$ -рецепторов (морфин, героин) и ослаблять угнетение дыхания, вызванное фентанилом.

Применение:

- умеренно сильные и сильные боли.

Назначают сублингвально по 0,0002-0,0004 каждые 6–8 часов, а также в/м и в/в по 0,0003, при необходимости каждые 6 часов.

ПР: седативное действие, тошнота, рвота, головокружение, миоз, при передозировке – угнетение дыхания. Введение налоксона при отравлении малоэффективно из-за прочного связывания бупренорфина с рецепторами.

Ф.в.: табл. сублингвальные 0,0002, 0,03% р-р в амп. по 1 и 2 мл.

### **Пентазоцин (Pentazocine, син. Fortral)**

Синтетический опиоидный анальгетик, производное бензоморфана.

Фармакологически активен только левовращающий изомер.

Оказывает преимущественное влияние на  $\kappa$ -рецепторы. Активация  $\kappa$ -рецепторов сопровождается нарушением проведения болевых импульсов на уровне задних рогов спинного мозга (спинальная анальгезия).

По анальгетической активности уступает морфину (30 мг пентазоцина = 10 мг морфина). Угнетение дыхания, седативный эффект, спазмогенное действие выражены слабее. Эйфорию вызывает реже, чаще отмечают дисфорию, в связи с чем, как считают, применение пентазоцина реже сопровождается развитием лекарственной зависимости. Будучи парциальным агонистом  $\mu$ -рецепторов может вызвать синдром отмены у лиц с зависимостью к морфину и другим агонистам  $\mu$ -рецепторов, ослабить у таких лиц анальгезию, не предотвращая, однако, угнетения дыхания, которое вызывают полные агонисты.

Применение:

- болевой синдром различного генеза (внутрь по 0,05 каждые 3-4 часа)
- для премедикации (п/к, в/м 0,03–0,06)

ПР: раздражающее действие, седативный эффект, потливость, тошнота, в больших дозах – тревога, страх, кошмарные сновидения, галлюцинации, повышение АД, тахикардия, угнетение дыхания. Помощь при отравлении – введение антагонистов опиоидных рецепторов (налоксон).

Ф.в.: табл. 0,05, 3% р-р в амп. по 1 мл.

### **Буторфанол (Butorphanol, син. Moradol)**

Синтетический аналог морфина.

Стимулирует  $\kappa$ - и блокирует  $\mu$ -рецепторы.

Фармакологические эффекты сходные с таковыми пентазоцина, но более активен (2 мг буторфанола эквивалентны по анальгетической активности 30 мг пентазоцина). Используется по тем же показаниям, что и последний.

Применяется для премедикации перед хирургическими операциями, во время операций и для послеоперационного обезболивания.

Назначают в/в, в/м, при необходимости повторно, каждые 4 часа.

ПР: головокружение, угнетение ЦНС, дисфория, галлюцинации, тошнота, рвота, потливость, сухость во рту, нарушение остроты зрения, задержка мочеиспускания, при повторных введениях - толерантность и лекарственная зависимость.

Ф.в.: 0,2% р-р для инъекций в амп. по 1 и 2 мл и шприц-тюбиках по 1 мл.

### **Налбуфин (Nalbuphine)**

Пентазоциноподобный агонист-антагонист с выраженным  $\mu$ -антагонистическим действием, низкой способностью вызывать дисфорию и психозомиметические эффекты (по-видимому из-за слабого влияния на сигма-рецепторы). В дозе 10 мг приблизительно эквивалентен как анальгетик морфину. Субъективные эффекты приятные морфиноподобные в низких дозах, но в высоких – сонливость, потливость, головные боли и странные навязчивые мысли делают его неприятным. Сердечно-сосудистую систему не стимулирует и безопасен у пациентов с инфарктом миокарда. Способность вызывать болезненное пристрастие близка к таковой пентазоцина.

Ф.в.: 1% и 2% р-р в амп. по 1 мл или флак. по 10 мл.

### **Трамадол (Tramadol, син. Tramal)**

Также относится к анальгетикам с центральным механизмом действия. Однако по механизму действия отличается от рассмотренных выше. В



отличие от опиоидов трамадол ингибирует обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина и таким образом активирует адренергическую и серотонинергическую передачу в нисходящих путях антиноцицептивной системы.

Аффинность к  $\mu$ -рецепторам умеренная, а для  $\kappa$  и  $\delta$  – слабая. Анальгетическое действие только частично ослабляется антагонистом опиоидов налоксоном.

По активности уступает морфину (внутривенное введение трамадола в дозе 100 мг эквивалентно по анальгетической активности 10 мг морфина). Эффект сохраняется в течение 4–6 часов.

Трамадол в меньшей степени угнетает дыхание, и оказывает более слабое влияние на моторную функцию ЖКТ и тонус желчевыводящих и мочевыводящих путей по сравнению с морфином. Наркогенный потенциал низкий.

Биодоступность при приеме внутрь выше чем у морфина.

Трамадол показан при умеренно интенсивных кратковременных болях во время диагностических процедур, травмах, операциях и т.п., а также при хронических болях у онкобольных, но не достаточно эффективен при сильных болях.

Средние эффективные дозы составляют 0,05 – 0,1.

ПР: слабость, головокружение, тошнота, сонливость, сухость во рту и потливость. Гемодинамические нарушения минимальны – безопасен у пациентов с нарушениями сердечно-сосудистой системы.

Ф.в.: табл. и капс. по 0,05, 10% р-р для приема внутрь во флак. по 10, 20, 30, 50 и 100 мл, 5% р-р для инъекций в амп. по 1 и 2 мл и 10% в амп. по 1 мл, суппозитории по 0,1.

### **Налоксона (Naloxone, син. Narcanti)**

Производное фенантрена.

Является антагонистом  $\mu$ ,  $\kappa$  и  $\delta$  опиоидных рецепторов. При отравлении опиоидными веществами вызывает восстановление дыхания, сознания, ширины зрачков, моторики кишечника и т.п. У лиц, с опиоидной зависимостью, вызывает синдром отмены. При назначении лицам, не получающим опиоиды, не оказывает заметного влияния на организм.

Действие непродолжительное, около 1-2 часов, что следует учитывать при лечении отравлений – симптомы передозировки опиоидами могут возобновиться спустя этот период.

Применение

- острое отравление опиоидными анальгетиками.

Назначают в/в 0,4-2 мг каждые 2-3 минуты до восстановления дыхания или до общей дозы 10 мг.

Ф.в.: 0,04% р-р в амп. по 1 мл в виде гидрохлорида.

### **Налтрексон (Naltrexone)**

Производное фенантрена.

Сходен по структуре и фармакологическим свойствам с налоксоном. Является антагонистом опиоидных рецепторов. Отличается большей

продолжительностью действия (до 24 часов после однократного введения) и эффективностью при приеме внутрь.

#### Применение

- для лечения опиоидной зависимости

Назначают внутрь по 0,05 1 раз в день или по 0,1 через день.

Ф.в.: табл. 0,05, капс 0,01 и 0,05.

### **АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ИЛИ НЕЙРОЛЕПТИКИ**

Это психотропные средства, которые оказывают антипсихотическое действие.

Под антипсихотическим действием понимают способность веществ ослаблять проявления психозов прежде всего бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение и нормализовать поведение психически больных людей.

Антипсихотическое действие нейролептиков связано с влиянием этих веществ на дофаминовые рецепторы в ЦНС. Блокада дофаминовых рецепторов (прежде всего  $D_2$ ) в мезолимбической и мезофронтальной дофаминергических системах головного мозга и приводит, как полагают, к подавлению продуктивной симптоматики психозов (Продуктивными называют симптомы, которые являются специфическими продуктами больной психики и возникают в отсутствие каких-либо реальных адекватных раздражителей. К ним относят бред и галлюцинации).

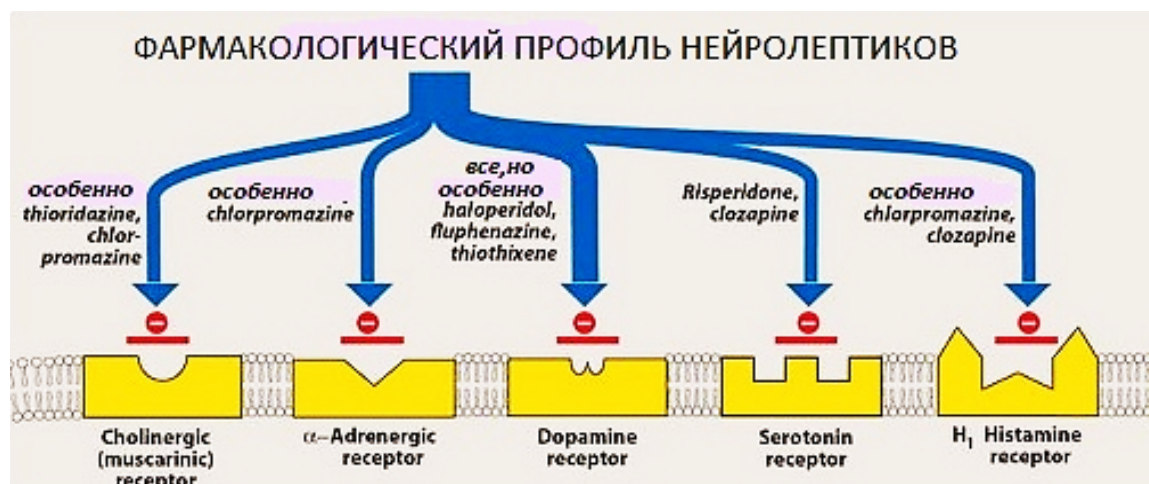
Однако такое действие нейролептиков не ограничивается только системами головного мозга, ответственными за психотические расстройства. Блокада дофаминовых рецепторов экстрапирамидной системы приводит к появлению экстрапирамидных расстройств (паркинсонизм, дискинезии и др.), триггерной зоны – к подавлению рвотного рефлекса и противорвотному действию, гипофиза – к гиперпролактинемии – что является характерным для большинства типичных нейролептиков.

Нейролептики проявляют также антиадренергические свойства, блокируя  $\alpha$ -адренорецепторы. Блокада  $\alpha$ -адренорецепторов в ретикулярной формации ЦНС, как считают, приводит к развитию седативного эффекта. На периферии такое действие антипсихотических веществ вызывает ослабление симпатических сосудосуживающих влияний и гипотензии.

Для нейролептиков характерно также антимускариновое действие. Наличие антихолинэргических свойств может несколько ослабить проявления паркинсонизма, вызываемого блокадой  $D_2$ -рецепторов в экстрапирамидной системе.

Следует заметить, что к настоящему времени попытки разработки нейролептиков с более избирательным антипсихотическим действием без выраженных побочных экстрапирамидных эффектов привели к созданию так называемых атипичных нейролептиков. Общим свойством этих новых антипсихотических средств является более высокая активность в отношении серотониновых  $5-HT_2$  рецепторов при менее выраженным

влиянии на дофаминовые D<sub>2</sub>-рецепторы. С последним связывают более низкий риск развития экстрапирамидных нарушений, что собственно и определяет их атипичность. Атипичные нейролептики могут быть полезными при неэффективности или непереносимости типичных нейролептиков.



## Классификация

### Типичные нейролептики

#### 1. производные фенотиазина

- алифатические (хлорпромазин)
- пиперидиновые (тиоридазин)
- пиперазиновые (флуфеназин)

#### 2. производные тиоксантена (флупентиксол)

#### 3. производные бутирофенона (галоперидол, дроперидол)

#### 4. производные дифенилбутилпиперидина (флуспирилен).

### Атипичные нейролептики

#### 1. производные дибензодиазеина (клозапин)

#### 2. производные бензизоксазола (рисперидон)

Практически все перечисленные вещества хорошо всасываются из ЖКТ. В крови в значительной степени связываются с белками плазмы. Будучи липофильными, легко проникают в ЦНС и периферические ткани, где могут накапливаться в значительных количествах. Метаболизируются в печени почти полностью. Продукты метаболизма как правило неактивны (за исключением тиоридазина) и экскретируются в мочу. Элиминационный период полувыведения 10–30 часов.

### Особенности фармакологических свойств основных представителей

#### **Хлорпромазин (Chlorpromazine, син. Aminazine)**

Типичный нейролептик из группы алифатических производных фенотиазина.

Проникает в ЦНС, блокирует D<sub>2</sub> рецепторы и ослабляет бред, галлюцинации, патологический страх и другую, преимущественно продуктивную, симптоматику психозов, нормализует поведение больных.

Одновременно подавляет активацию рвотного центра, вызывает угнетение дофаминергических влияний в базальных ядрах экстрапирамидной системы, усиливает выделение пролактина.

Обладает также выраженной антихолинергической активностью и способностью блокировать  $\alpha$ -адренорецепторы. Снижает возбудимость ЦНС и оказывает выраженное седативное действие.

Потенцирует угнетающее действие на ЦНС снотворных, анальгетиков, этилового спирта.

Оказывает раздражающее действие, в связи с чем его нельзя вводить под кожу.

Основным показанием к применению хлорпромазина являются психотические расстройства (психозы), особенно при наличии ажитации, буйства, сопротивления, хотя он может быть использован и в расчете на другие фармакологические эффекты, присущие данному лекарственному средству.

Применение:

- психотические расстройства, особенно при наличии ажитации, буйства, сопротивления (внутрь по 0,03–0,3 1–3 раза в сутки, в тяжелых случаях внутримышечно 0,025–0,05, при необходимости повторно через 1 час, далее каждые 3–12 часов)
- тошнота, рвота (внутрь 0,010–0,025 каждые 4 часа или внутривенно 0,025, при необходимости повторно каждые 3–4 часа до прекращения рвоты)
- для премедикации (в/м 0,0125–0,025 за 1–2 часа до операции)
- икота (внутрь, в/м по 0,025–0,05 3–4 раза в сутки, при необходимости в/в в 500–1000 мл 0,9% р-ра натрия хлорида)

Ф.в.: драже 0,025, 0,05 и 0,1, ампл. 2,5% р-р 1, 2, 5 и 10 мл.

**Тиоридазин (Thioridazine, син. Melleril, Sonapax)**

Пиперидиновое производное фенотиазина.

Оказывает влияние на ЦНС, сходное с таковым хлорпромазина, но уступает несколько ему по антипсихотической активности. Обладает выраженным противотревожным и умеренным антидепрессивным действием. В большей степени блокирует холинорецепторы в ЦНС, в связи с чем экстрапирамидные расстройства проявляются слабее.

Тиоридазин чаще чем другие фенотиазины вызывает пигментную ретинопатию, что может сопровождаться значительным ухудшением зрения.

Влияние на  $\alpha$ -адренорецепторы и седативное действие сравнимы с таковыми хлорпромазина.

Используется при психотических расстройствах. Наиболее эффективен при психических и эмоциональных расстройствах, сопровождающихся страхом, напряжением, возбуждением.

Назначают внутрь. Максимальная доза – до 0,8 в сутки.

Ф.в.: табл., драже по 0,010, 0,025 и 0,1.

### **Флуфеназин (Fluphenazine, син. Moditen)**

Пиперазиновое производное фенотиазина.

Один из наиболее активных нейролептиков. По влиянию на дофаминовые рецепторы превосходит хлорпромазин. Антипсихотическое действие сочетается с умеренным активирующим эффектом. Антихолинергические свойства выражены слабее, в связи с чем при применении флуфеназина экстрапирамидные нарушения развиваются чаще и проявляются сильнее.

Оказывают лишь слабое влияние на  $\alpha$ -адренорецепторы, в связи с чем гипотензивное и седативное действие не выражены.

Применение:

- психотические расстройства с преобладанием симптомов апатии.

Назначают внутрь (до 0,02 в сутки) и в/м (до 0,01) в 1–4 приема

Ф.в.: табл., драже по 0,001, 0,0025 и 0,005, 0,25% р-р в амп. по 1 мл.

### **Флуфеназина деканоат (Flufenazine decanoate, син. Moditen-Depo)**

Каприновый эфир флуфеназина.

Является пролонгированной формой флуфеназина. После внутримышечного введения эфирная связь разрушается, постепенно высвобождается флуфеназин, что обеспечивает длительное поддержание его концентрации в организме.

Предназначен для лечения пациентов, которым требуется длительное парентеральное введение нейролептиков.

Назначают обычно по 0,05–0,1 каждые 1–4 недели. Раствор вводят глубоко в мышцу.

Ф.в.: 2,5% р-р в масле в амп. по 1 мл

### **Флупентиксол (Flupentixol, син. Fluancsol)**

Производное тиоксантена. Обладает антипсихотическим действием, которое сочетается с умеренным анксиолитическим и антидепрессивным. Седативное действие выражено заметно слабее по сравнению с таковым хлорпромазина. Относительно часто вызывает возникновение экстрапирамидных расстройств, нарушение сна. Гепатотоксичен.

Применяют при психозах с преобладанием галлюцинаций, бреда, нарушений мышления у пациентов с симптомами апатии, в меньших дозах может быть полезен при депрессиях, хронических невротических расстройствах и психосоматических расстройствах, сопровождающихся тревогой, астенией и апатией.

Назначают внутрь в дозах от 1–3 до 5–15 мг в сутки.

Ф.в.: табл., драже по 0,0005, 0,001 и 0,005, 10% р-р для приема внутрь во флак. по 10 мл.

### **Галоперидол (Haloperidol, син. Senorm)**

Нейролептик из группы производных бутирофенона (фенилбутилпиперидина).

Как и все типичные нейролептики блокирует прежде всего  $D_2$  рецепторы. Блокада  $D_2$  рецепторов в лимбических дофаминергических

структурах головного мозга приводит к ослаблению бреда, галлюцинаций, патологического страха и другой, преимущественно, продуктивной, симптоматики психозов, нормализует поведение больных. Одновременно подавляет активацию рвотного центра, вызывает угнетение дофаминергических влияний в базальных ядрах экстрапирамидной системы, усиливает выделение пролактина.

По влиянию на дофаминовые рецепторы превосходит хлорпромазин, а антихолинергические свойства выражены слабее, в связи с чем экстрапирамидные нарушения проявляются сильнее.

Влияние на  $\alpha$ -адренорецепторы и седативное действие слабое.

#### Применение

- психотические расстройства.
- Тошнота и рвота при химиотерапии онкозаболеваний (как средство II ряда)

Назначают внутрь по 0,0005–0,005 мг 2-3 раза в сутки, при необходимости дозу увеличивают до максимальной 0,1 в сутки. При остром психозе в/м 0,002–0,005, при необходимости повторно вначале – каждый час, затем через 4–8 часов до макс. сут. 0,1

ПР: в начале лечения возможно двигательное возбуждение, судорожные сокращения в отдельных группах мышц, симптомы тревоги, в высоких дозах – понижение АД, тахикардия, задержка мочеиспускания, алоpecia, фотосенсибилизация.

Ф.в.: табл. 0,0005, 0,001, 0,0015, 0,002, 0,005 и 0,01, 0,2% р-р для приема внутрь во флак. по 10 мл, 0,5% р-р для инъекций в амп. по 2 мл.

#### Дроперидол (Droperidole, син. Sintodril)

Также как и галоперидол является производным бутирофенона и оказывает на организм действие сходное с ним. Отличается от последнего кратковременностью своего действия, которое после внутривенного введения дроперидола сохраняется в течение 2-3 часов.

#### Применение

- В психиатрической практике при психомоторном возбуждении, галлюцинациях (редко) – п/к, в/м, в/в
- В анестезиологии для создания нейролептанальгезии (разновидности общей анестезии, при которой, однако, в отличие от наркоза, у пациентов сознание сохраняется) – в/м или в/в в дозе 0,0025–0,005 (1–2 мл 0,25% р-ра) в сочетании с 0,00005–0,0001 мг (1-2 мл 0,005% р-ра) опиоидного анальгетика фентанила.

ПР: понижение АД и угнетение дыхания

Ф.в.: 0,25% р-р в амп. по 5 и 10 мл

#### Флуспирилен (Fluspirilene, син. Imap)

Производное дифенилбутилпиперидина.

Близок по структуре и спектру фармакологического действия к галоперидолу.

Основной особенностью флушперилена является пролонгированное действие. После однократного внутримышечного введения в виде суспензии эффект сохраняется в течение 1 недели.

Применение

- Для поддерживающего лечения пациентов, которым требуется длительное парентеральное введение нейролептиков

Назначают в/м в дозе 0,004–0,006 (до 0,01) 1 раз в неделю

ПР: снижение массы тела, общая слабость, ухудшение сна, депрессия.

Ф.в.: 0,2% суспензия в амп. по 2мл

### **Клозапин (Clozapine, син. Azaleptin, Leronex)**

Антипсихотическое средство из группы производных дибенздиазепина.

Проникает в ЦНС и, в отличие от типичных нейролептиков производных фенотиазина, тиоксантена, бутирофенона, блокирует преимущественно D<sub>4</sub> рецепторы к дофамину мезолимбической - мезофронтальной системы, оказывая лишь слабое влияние на дофаминовые рецепторы другой локализации, в связи с чем практически не вызывает экстрапирамидных нарушений, противорвотного эффекта и не влияет на секрецию пролактина.

Клозапин может вызвать потенциально фатальный агранулоцитоз, вследствие чего требует обязательного еженедельного контроля клеточного состава крови.

Применение

- Психотические состояния, сопровождающиеся бредом, галлюцинациями, психомоторном возбуждением, особенно при резистентности к другим антипсихотическим средствам.

Назначают внутрь по 0,05–0,2 2–3 раза в день

ПР: сонливость, тахикардия, ортостатическая гипотансия, диспепсические расстройства, задержка мочи, поражение почек, агранулоцитоз.

Ф.в.: табл. по 0,025 и 0,1.

### **Рисперидон (Risperidone, син. Risperdal)**

Нейролептик из группы производных бензоизоксазола.

По имеющимся данным превосходит по эффективности типичные нейролептики. Отличаются тем, что активнее последних действует на негативную симптоматику психозов (социальная и эмоциональная недостаточность, бедность речевой деятельности и т.п.).

Блокирует дофаминовые D<sub>3</sub> и D<sub>4</sub>, в меньшей степени, D<sub>2</sub>, а также и серотониновые 5 HT<sub>2</sub> рецепторы. Именно воздействием на серотониновые рецепторы объясняют его способность влиять на негативные симптомы шизофрении.

Применение:

- Шизофрения

Назначают внутрь, вначале по 0,001 2 раза в день, при необходимости и с учетом переносимости – до 0,016 в сутки.

ПР: основным является возможность экстрапирамидных реакций.

Ф.в.: табл. 0,001, 0,002, 0,003 и 0,004.

## НОРМОТИМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства для лечения маниакальных состояний.

Мания – это состояние патологически повышенного настроения, которое может сопровождаться раздражительностью, враждебностью, психомоторным возбуждением, при отсутствии однако бреда и галлюцинаций.

К этой группе лекарственных средств относят соли лития.

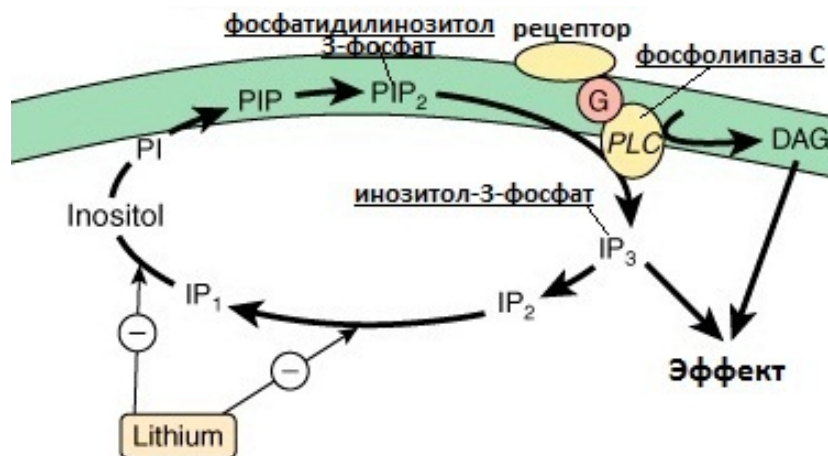
### Лития карбонат (Lithium carbonate)



Механизм действия окончательно не установлен.

Полагают, что ионы лития:

- повышают активность ферментов, которые разрушают моноамины
- уменьшают запасы мембранных фосфолипидов, в частности ФИДФ, который является источником образования вторичных посредников (ИТФ и ДАГ), опосредующих влияние моноаминов на внутриклеточные процессы вообще, в том числе в нейронах ЦНС в частности (см. рисунок).



В совокупности это приводит к ослаблению влияний норадреналина, дофамина и серотонина (5-гидрокситриптамина) в центральной нервной системе и нормализации состояния больных, так как возникновение мании связывают с усилением влияний этих биогенных аминов в ЦНС.

Из других эффектов для солей лития характерна способность стимулировать гранулоцитопоз и увеличивать содержание нейтрофилов в крови, что связано с непосредственным влиянием лития на пролиферацию клеток красного костного мозга.

Применение:

- Лечение острых маниакальных состояний (внутри по 0,3–0,6 г 3 раза в день обычно после еды)
- Профилактическая терапия с целью уменьшения интенсивности и частоты последующих приступов у больных с маниакальными состояниями в анамнезе (внутри по 0,3 г 3–4 раза в сутки)

Лития карбонат хорошо и относительно быстро (в течение 6–8 часов) всасывается из ЖКТ. С белками крови не связывается и не метаболизируется. Практически полностью выводится почками в



неизмененном виде, в связи с чем при нарушении выделительной функции почек может кумулировать.

Лития карбонат относится к лекарственным средствам с узкой терапевтической широтой, то есть токсические эффекты лития могут проявляться при его концентрациях в крови близких или даже равных терапевтическим. В связи с чем во время лечения необходимо тщательная оценка клинических и лабораторных данных, а также, по возможности, определение концентрации лития в сыворотке крови.

Терапевтические концентрации лития в сыворотке крови составляют 0,8-1,2 ммоль/л.

ПР: нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы (обмороки, сердцебиение, аритмия, одышка), учащение стула и мочеиспускания, лейкоцитоз, увеличение массы тела, угри, симптомы гипотиреоза, при передозировке – диарея, сонливость, потеря аппетита, мышечная слабость, тошнота или рвота, смазанная речь, тремор, нечеткость зрения, атаксия, спутанность сознания, судороги, полиурия.

Специфическое противоядие отсутствует. Ранние токсические симптомы обычно можно устранить снижением дозы или прекращением на 1–2 дня приема препарата.

Лечение тяжелых проявлений токсичности или острой передозировки может включать следующее:

- Индукцию рвоты или промывание желудка
- Поддержание водно-солевого баланса
- Регуляция функций почек
- Усиление выведения лития с помощью введения ацетазоламида или маннитола.

Ф.в.: табл. 0,3, капс. 0,15, 0,3 и 0,6.

## АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Это психотропные вещества, способные ослаблять проявления депрессии.

Депрессия – это расстройство психической деятельности проявляющееся прежде всего нарушениями эмоциональной сферы: понижением настроения (гипотимией), утратой интересов, снижением желаний. Это может сопровождаться нарушением двигательной активности, нарушением сна, тревожностью, соматическими жалобами, напряжением, чувством вины.

Полагают, что причиной депрессии является ослабление моноаминергических процессов в головном мозге.

Антидепрессанты способны восстанавливать влияние моноаминов в ЦНС и таким образом ослаблять проявления депрессии.

В соответствии с механизмом действия и особенностями структуры, антидепрессанты разделены на несколько групп:

### I. Блокаторы обратного нейронального захвата моноаминов

1. Ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина: имипрамин, амитриптилин

2. Ингибиторы преимущественно обратного захвата норадреналина: мапротилин, амоксапин
3. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: флуоксетин, сертралин, тразодон

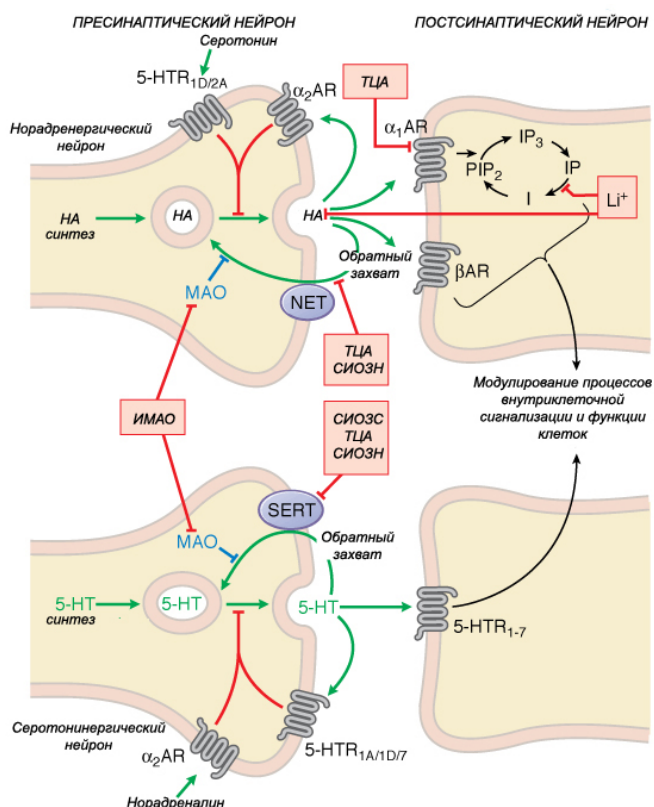
II. Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО): моклобемид.

III. Атипичные антидепрессанты: тианептин, миансерин

Механизм действия.

Антидепрессанты являются веществами способными потенцировать действие моноаминов в ЦНС. Это достигается следующими путями:

- Блокаторы обратного нейронального захвата нарушают работу механизмов, обеспечивающих возвращение медиаторов-моноаминов из синаптической щели обратно в нейрон, что приводит к повышению их содержания в синапсах и усилению действия на соответствующие рецепторы
- Ингибиторы МАО понижают активность фермента моноаминоксидазы, который катализирует окислительное деаминацию моноаминов (норадреналина, серотонина, дофамина), что сопровождается утратой ими специфической физиологической активности. Замедление инактивации моноаминов приводит к увеличению их запасов в нейронах и усилению последующего высвобождения в синаптическую щель.



ТЦА – трициклические антидепрессанты, СИОЗН – селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ИМАО – ингибиторы моноаминоксидазы, 5-НТ – серотонин, NET – транспортер норадреналина, SERT – транспортер серотонина

В итоге, и те, и другие вещества, вызывают восстановление моноаминергических процессов в ЦНС, что, как полагают, и приводит к ослаблению проявлений депрессии.

Антидепрессивное действие развивается постепенно, обычно в течение 2-3 недель, что, как полагают, может указывать на более сложный характер изменений моноаминергических процессов в ЦНС, чем описанные выше.

Особенности фармакологических свойств основных представителей.

**Имипрамин (Imipramine, син. Imizin, Tofranil)**

Производное дибензазепина.

Трициклических антидепрессант.

Ингибирует обратный нейрональный захват нейромедиаторов норадреналина и серотонина.

Антидепрессивное действие сочетается с психостимулирующим.

Обладает М-холиноблокирующей активностью, а также  $\alpha$ -адренолитическим действием и проявляет антагонизм к гистамину (ограничивает его влияние на  $H_1$  и  $H_2$  рецепторы)

Показан при депрессивных состояниях различной этиологии, особенно сопровождающихся психомоторной заторможенностью.

Применение имипрамина:

- Депрессия и другие аффективные расстройства (внутрь по 0,025 3 раза в день, при необходимости суточную дозу повышают до 0,2–0,3)
- В качестве вспомогательного средства для временного лечения ночного недержания мочи (внутрь по 0,025 1 раз в сутки за 1 час до сна, при необходимости, увеличивая дозу до 0,075). Точный механизм не установлен. Считают, что эффективность связана с антихолинергическими свойствами.

Побочные реакции:

- Обусловленные антихолинергическими свойствами: сухость во рту, нарушение аккомодации, запор, задержка мочи, тахикардия
- Симпатомиметические эффекты: тремор, потливость, бессонница, сердечные аритмии
- Постуральная (ортостатическая) гипотензия из-за  $\alpha$ -адренолитических свойств
- Снижение порога развития судорог и повышение вследствие этого судорожной активности мозга
- Развитие гипомании и мании у некоторых пациентов

При передозировке наблюдается спутанность сознания, судороги, расширение зрачков, повышение температуры тела, галлюцинации, двигательное беспокойство, одышка, кома. Помощь при отравлении – в основном сводится к симптоматической терапии. Рекомендованное ранее введение физостигмина малоэффективно.

Нежелательные лекарственные взаимодействия

- Потенцирует действие адреномиметиков и ингибирует – симпатомиметиков

- Ослабляет антигипертензивное действие клонидина
  - Потенцирует действие алкоголя, снотворных и седативных средств
  - Несовместим с ингибиторами МАО
- Ф.в.: табл. 0,01, 0,025, 0,05 и 0,075.

#### **Амитриптилин (Amitriptiline, син. Amizol, Damilen)**

Производное дибензциклогептена.

Так же, как и имипрамин относится к трициклическим антидепрессантам и оказывает на организм действие, сходное с ним.

Обладает также М-холиноблокирующей (более сильной чем у имипрамина), α-адреноблокирующей и противогистаминной активностью, а также, в отличие от имипрамина, психоседативными свойствами (уменьшает тревогу, агитацию).

#### **Применение**

- Как антидепрессант (внутрь по 0,025 3–4 раза в сутки, при необходимости и с учетом переносимости дозу повышают до максимальной суточной 0,15 для амбулаторных больных и 0,3– для стационарных)

ПР: такие же как и у имипрамина.

Ф.в.: табл., драже по 0,01, 0,025, 0,05 и 0,075; 1% р-р в амп. по 2 мл.

#### **Мапротилин (Maprotiline, син. Ludiomil)**

Четырехциклический антидепрессант, ингибитор обратного захвата моноаминов.

Угнетает обратный нейрональный захват преимущественно норадреналина и потенцирует таким образом действие этого нейромедиатора в ЦНС.

Антидепрессивное действие, как и при применении трициклических антидепрессантов, развивается постепенно и сочетается с М-холиноблокирующим, α-адреноблокирующим, (которые, однако, выражены заметно слабее, чем у трициклических веществ), а также анксиолитическим и умеренным седативным. В большей степени, по сравнению с ними, повышает судорожную активность ЦНС.

#### **Применение**

- Депрессивные состояния различной этиологии, особенно при наличии страха, раздражительности

Назначают внутрь по 0,025–0,075 в 2-3 приема, при необходимости и с учетом переносимости суточную дозу можно повысить до 0,15.

ПР: сухость во рту, запор, задержка мочеиспускания, головные боли, головокружение, парестезии, слабость, вялость, сонливость, аллергические реакции, эпилептические припадки.

Ф.в.: драже 0,01, 0,025, 0,05 и 0,075; 0,5% р-р в амп. по 5 мл.

#### **Амоксипин (Amoxapine, син. Asendin)**

Четырехциклический антидепрессант, ингибитор обратного нейронального захвата моноаминов.

Угнетает обратный нейрональный захват преимущественно норадреналина и потенцирует таким образом действие этого нейромедиатора в ЦНС, с чем и связывают антидепрессивные свойства амоксапина.

М-холиноблокирующая,  $\alpha$ -адреноблокирующая активность и седативное действие выражены слабее чем у трициклических антидепрессантов.

Будучи метаболитом антипсихотического средства локсапина, проявляет некоторые антипсихотические свойства, обусловленные блокадой дофаминовых рецепторов в ЦНС.

Сочетание антидепрессивных и антипсихотических свойств делает амоксапин особенно полезным для лечения депрессий у больных психозами.

Назначают внутрь по 0,15–0,3 в 3–4 приема.

ПР: из-за антагонизма к дофамину может вызывать экстрапирамидные нарушения, пролактинемия и связанные с ней галакторею, аменорею и гинекомастию.

Ф.в.: табл. 0,025, 0,05, 0,1, 0,15.

### **Флуоксетин (Fluoxetine, син. Prozac)**

Производное феноксипропиламина.

Антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного нейронального захвата серотонина.

В отличие от трициклических антидепрессантов, практически лишен антихолинергических и антиадренергических свойств и не вызывает побочных эффектов, связанных с ними. Антидепрессивное действие сопровождается умеренным психостимулирующим.

Флуоксетин понижает аппетит и может вызвать снижение массы тела.

### **Применение**

- Депрессия (внутри по 0,02 в сутки однократно утром, при необходимости дозу можно увеличивать на 0,02 еженедельно до максимальной суточной дозы 0,08)
- Булимический невроз (внутри по 0,02 3 раза в сутки)

ПР: состояние тревоги и нервозность, бессонница, анорексия, головные боли, диарея, дерматологические реакции (сыпи, петехии, экхимозы).

Чрезмерное повышение концентрации серотонина, например при угнетении активности моноаминоксидазы ингибиторами МАО, может спровоцировать развитие так называемого «серотонинового синдрома», что сопровождается спутанностью сознания, психомоторным возбуждением, мышечной ригидностью, гипертермией, острой сердечно-сосудистой недостаточностью.

Флуоксетин подавляет активность микросомальных ферментов CYP 3A4 и CYP 2D6 и может повышать уровень в крови лекарственных веществ, являющихся субстратами этих ферментов в том числе: трициклических антидепрессантов, галоперидола, клозапина, астемизола, варфарина,  $\beta$ -блокаторов, некоторых бензодиазепинов, карбамазепина.

Ф.в.: капс. 0,02

### **Сертралин (Sertraline, син. Zoloft)**

Производное нафтиламина.

Так же, как и флуоксетин, является селективным ингибитором нейронального захвата серотонина. На нейрональный захват норадреналина, дофамина действует слабо.

Оказывает антидепрессивное действие и подавляет аппетит.

В меньшей степени подавляет активность микросомальных ферментов печени, в связи с чем риск нежелательных лекарственных взаимодействий ниже чем у флуоксетина

#### **Применение**

- Лечение тяжелых депрессивных расстройств.

Назначают внутрь по 0,05 в сутки утром или вечером. Через несколько недель, при необходимости, дозу увеличивают на 0,05 еженедельно до максимальной суточной дозы 0,2.

ПР: снижение аппетита, понижение массы тела, снижение половой потенции, диарея, головокружение, сонливость, сухость во рту, потливость, бессонница, тошнота, метеоризм, слабость, тремор, возбуждение, кожная сыпь, зуд, крапивница.

Ф.в.: табл. и капс. по 0,05 и 0,1.

### **Тразодон (Trazodone, син. Trittico)**

Антидепрессант гетероциклической структуры.

Механизм действия окончательно не установлен, но полагают, что он связан с избирательным нарушением обратного нейронального захвата серотонина и таким образом тразодон проявляет сходство с флуоксетином и сертралином.

В отличие от последних, он имеет более короткий период полувыведения, в связи с чем требует более частого назначения.

Холинолитические свойства практически отсутствуют.

#### **Применение**

- Для лечения тяжелой депрессии с тревожностью или без нее
- Может быть использован для лечения болезненной диабетической невропатии и других видов хронической боли.

Назначают внутрь. Обычные дозы для взрослых при применении в качестве антидепрессанта составляют от 0,19 до 0,4, а для стационарных больных – до 0,6, которые разделяют на 2–3 приема и принимают во время или сразу после еды.

ПР: головокружение, сонливость, сухость во рту, головная боль, тошнота, рвота, неприятный привкус во рту, спутанность сознания, тремор, аллергические реакции, гипотензия, приапизм (длительная болезненная эрекция).

Ф.в.: табл. и капс. 0,025, 0,05 и 0,1, 1% р-р в амп. по 5 мл.

### **Моклобемид (Moclobemide, син. Aurorix)**

Антидепрессант из группы ингибиторов МАО.

Обратимо угнетает функции моноаминоксидазы преимущественно типа А и блокирует окислительное дезаминирование серотонина, в меньшей

степени норадреналина, повышая таким образом содержание и усиливая действие этих биогенных аминов в ЦНС.

Стимулирует психомоторную активность, улучшает настроение, снижает чувство тоски, уменьшает двигательную заторможенность.

В отличие от ранее использовавшихся для таких целей ниламида и других неизбирательно действующих ингибиторов МАО не препятствует разрушению тирамина в печени и редко вызывает «сырный синдром».

Антихолинергическими и антиадренергическими свойствами не обладает.

Применение

- Депрессия

Назначают внутрь после еды по 0,3–0,6 в 2–3 приема.

Моклобемид быстро и полностью всасывается. В крови в значительной степени находится в связанном с белками плазмы состоянии. Через тканевые барьеры проходит легко. Почти полностью метаболизируется. Метаболиты и оставшееся неизмененным вещество выводится почками.

ПР: головокружение, головная боль, расстройство сна, ажитация, тревога, спутанность сознания, парестезии, нечеткость зрения, сухость во рту, тошнота, изжога, диарея, запор, реакции гиперчувствительности.

Несовместим с другими антидепрессантами, потенцирует действие симпатомиметиков и опиоидов

Ф.в.: табл. 0,15 и 0,3 покрытые оболочкой.

**Тианептин (Tianeptine, син. Coaxil)**

Антидепрессант трициклической структуры, однако по механизму действия отличающийся от трициклических антидепрессантов, рассмотренных выше. Тианептин вероятнее всего стимулирует (а не ингибирует) нейрональный захват серотонина.

Оказывает тимоаналептическое и анксиолитическое действие: повышает жизненный тонус, вызывает чувство бодрости и прилива энергии без симптомов возбуждения. Нормализует сон, ослабляет соматические симптомы депрессии. Улучшает память и внимание, что связывают с усилением высвобождения ацетилхолина в коре и гиппокампе.

Показан при тревожно–депрессивных состояниях и соматизированных депрессиях.

Назначают внутрь по 0,0125 3 раза в сутки. Переносится хорошо.

ПР: сухость во рту, боли в эпигастральной области, метеоризм, нарушение сна, тремор, анорексия.

Ф.в.: табл. 0,0125.

**Миансерин (Mianserin, син. Lerivon)**

Так же, как и тианептин, рассматривается как «атипичный антидепрессант». Атипичность заключается в том, что он не ингибирует обратный нейрональный захват ни норадреналина, ни серотонина. Полагают, что миансерин блокирует пресинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы и усиливает высвобождение норадреналина и таким образом его влияния в головном мозгу, что может быть ответственно за антидепрессивный эффект.

Тимоаналептическое действие сочетается с анксиолитическим и умеренным седативным.

Антихолинергическими свойствами не обладает.

Применяется при депрессивных состояниях с заторможенностью и тревогой.

Назначают внутрь, начиная с дозы 0,01 2–3 раза в день. При необходимости и переносимости доза может быть повышена до 0,09 в сутки.

ПР: сонливость, гипотензия, нарушения со стороны крови и печени.

Не совместим с ингибиторами МАО. Усиливает действие алкоголя.

Ф.в.: табл. 0,01 и 0,03.

## **АНКСИОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

Это лекарственные средства, способные избирательно ослаблять, устранять чувство страха, тревоги, психоэмоционального напряжения (anxiety – беспокойство, тревога).

Относятся к лекарственным средствам, действующим на функции ЦНС.

### **Классификация**

- Анксиолитические средства бензодиазепинового ряда (хлордиазепоксид, диазепам, оксазепам, лоразепам, альпразолам, феназепам)
- Анксиолитические средства разных химических групп
  - Азапироны (буспирон)

### **Бензодиазепины**

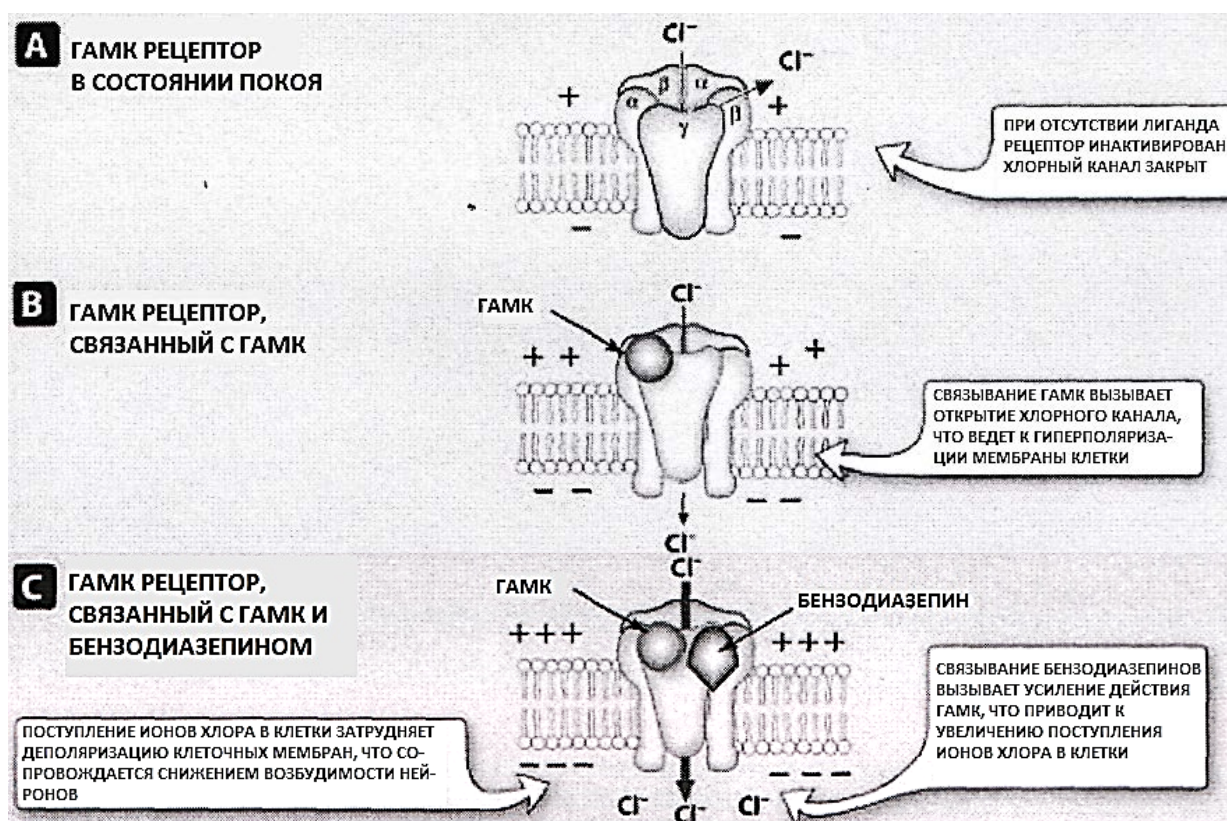
Это большая группа веществ, являющихся производными 1,4 – бензодиазепина.

Все бензодиазепины хорошо проникают через ГЭБ и оказывают свое влияние на ЦНС, взаимодействуя с бензодиазепиновыми рецепторами. Это рецепторы, структурно связанные с ГАМК<sub>A</sub>- рецепторами и хлорными каналами в мембранах нервных клеток. В результате такого взаимодействия повышается сродство (аффинитет) ГАМК<sub>A</sub> рецепторов к ГАМК, что ведет к усилению ее влияния на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы: усиливается вход ионов Cl<sup>-</sup> в клетки и возникает гиперполяризация их мембран. Это понижает возбудимость нейронов. В результате в ЦНС, в разных отделах, прежде всего по-видимому в лимбической системе, возможно в коре усиливаются процессы торможения, что, как полагают, и приводит к развитию анксиолитического действия.

Для бензодиазепинов характерно также седативно–гипногенное действие, мышечнорасслабляющее и противосудорожное. Парентеральное введение бензодиазепинов сопровождается амнезией. При длительном применении к ним развивается толерантность и лекарственная зависимость.

Влияния на функции других органов и систем в организме кроме ЦНС бензодиазепины практически не оказывают.





### Фармакокинетические свойства бензодиазепинов.

Бензодиазепины хорошо всасываются из ЖКТ (обычно в течение 1-2 часов). После внутримышечного введения скорость абсорбции варьирует и зависит от места введения – более быстрое и полное всасывание имеет место при инъекции в дельтовидную мышцу.

Метаболизм бензодиазепинов осуществляется в печени, главным образом, путем окисления, как в активные, так и в неактивные метаболиты, которые затем окончательно инактивируются, подвергаясь глюкуронизации и экскретируются преимущественно с мочой.

### Применение

- Лечение тревожных состояний, а также кратковременное купирование симптомов тревоги
- Алкогольная абстиненция (для облегчения таких симптомов как острая ажитация, тремор, угрожающий или острый алкогольный делирий и галлюцинации)
- Премедикации перед операцией и других неприятных или болезненных процедурах (для достижения седативного эффекта, антеградной амнезии и ослабления чувства тревоги)
- Бессонница
- Судороги, в том числе обусловленные эпилепсией
- Эпилептические припадки и эпилептический статус
- Панические расстройства (состояния тревожности, сопровождающиеся выраженными вегетативными проявлениями)

- Повышение тонуса скелетных мышц (с целью ослабления судорог скелетных мышц, вызванных рефлекторной спастической реакцией на повреждение мышц, связок или суставов, а также ослабления мышечной спастичности при дегенеративных заболеваниях спинного мозга, столбняке)

Бензодиазепины также могут быть использованы при:

- Тошноте и рвоте, обусловленной химиотерапией рака
- Головной боли
- Семейном, старческом или эссенциальном треморе.

#### Побочные реакции

Сонливость, замедление психомоторных реакций, нарушение координации движений, ослабление памяти, поведенческие расстройства, особенно у детей, слабость, головная боль, диплопия, диспептические расстройства, тремор, нарушения менструального цикла, снижение либидо, нарушение функции печени, аллергические реакции, при длительном применении – толерантность и лекарственная зависимость, при внезапной отмене – судороги и другие проявления синдрома отмены (беспокойство, бессонница, тревога и т.п.)

В больших дозах бензодиазепины вызывают брадикардию, гипотонию, угнетение дыхания, кому.

Помощь при передозировке – введение антагониста флумазенила.

#### Предосторожности

Бензодиазепины не следует назначать лицам, чья работа требует повышенной концентрации внимания, а также быстроты реакции, как, например, во время управления транспортом.

Следует избегать назначения бензодиазепинов беременным из-за риска тератогенного действия, а также вероятности развития лекарственной зависимости или угнетения дыхания у новорожденного ребенка.

Одновременное применение бензодиазепинов с другими средствами, угнетающими функции ЦНС, в том числе, алкоголем, может усилить их угнетающее действие и привести к острому отравлению.

Люди пожилого возраста и пациенты с нарушениями функций печени или почек или низким содержанием белка в сыворотке крови должны получать меньшие начальные дозы из-за риска угнетения дыхания.

После длительного применения бензодиазепины должны отменяться постепенно, для того, чтобы снизить возможность развития симптомов отмены.

#### Особенности фармакологических свойств основных представителей.

##### **Хлордиазепоксид (Chlordiazepoxide, син. Napoton, Elenium, Librium)**

Анксиолитическое средство (транквилизатор) из группы бензодиазепинов. Один из первых транквилизаторов, внедренный в медицинскую практику.

Связывается с бензодиазепиновыми рецепторами и вызывает таким образом повышение сродства ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов к ГАМК, что ведет к усилению тормозных ГАМК-ергических влияний в центральной нервной системе.

Оказывает анксиолитическое, седативно–снотворное, противосудорожное действие. Понижает тонус скелетной мускулатуры. Может вызвать антеградную амнезию. Потенцирует угнетающее действие на ЦНС снотворных, анальгетиков, этилового спирта. На другие органы и системы в терапевтических дозах существенного влияния не оказывает.

Относится к бензодиазепинам с длительным периодом полувыведения, в связи с чем при повторных введениях может кумулировать.

#### Применение

- Как анксиолитическое средство (внутрь по 0,005–0,025 3–4 раза в сутки)
- Как седативно–снотворное средство при алкогольной абстиненции (внутрь по 0,05–0,1, при необходимости повторно – до 0,4 в сутки)

Ф.в.: табл., капс., драже по 0,005, 0,01 и 0,025. За рубежом выпускается также в ампулах по 0,1 с приложением специального растворителя. Данная лекарственная форма предназначена для парентерального введения, преимущественно в вену, так как при внутримышечном введении скорость абсорбции малопредсказуема. Внутривенно вводимый хлордiazепоксид реже вызывает флебит и тромбозы чем diaзепам или лоразепам.

#### **Диазепам (Diazepam, син. Seduxen, Relanium, Sibazon, Valium, Aраurin)**

По основным фармакологическим свойствам сходен с хлордiazепоксидом и применяется в расчете на анксиолитическое и седативно–снотворное действие, а также, в отличие от хлордiazепоксида, как противосудорожное, мышечнорасслабляющее и антипаническое средство.

Относится к бензодиазепинам с длительным (20–70 часов) периодом полувыведения, в связи с чем при повторном введении может накапливаться как в чистом виде так и виде активных метаболитов.

#### Применение

- Как анксиолитическое средство (внутрь по 0,002–0,010 2–4 раза в сутки или в/мыш, в/в 0,005–0,01)
- Как седативно–снотворное средство при алкогольной абстиненции (внутрь по 0,01 3–4 раза в первые сутки, а затем по 0,005 3–4 раза в день или в/мыш, в/в 0,01 через 3–4 часа)
- Для премедикации перед электроимпульсной терапией, эндоскопическими процедурами и т.п. (в/в 0,005–0,015 за 5–10 мин. до процедуры)
- Как противосудорожное средство (внутрь по 0,002–0,004 2–4 раза в сутки, при эпилептическом статусе и тяжелых повторных судорожных припадках – в/в, вначале 0,0005–0,001, при необходимости повторно каждые 10–15 мин. до высшей дозы 0,03)
- Как миорелаксант (внутрь по 0,002–0,01 3–4 раза в сутки или в/мыш, в/в по 0,005–0,01 при необходимости повторно через 3–4 часа)

Из парентеральных путей введения предпочтение следует отдавать внутривенному из-за непостоянной и труднопредсказуемой скорости абсорбции из мест внутримышечной инъекции. При этом, однако, следует иметь ввиду несколько важных обстоятельств:

- Внутривенное введение диазепама часто приводит к развитию тромбофлебита
- Для уменьшения вероятности развития тромбофлебита не следует вводить диазепам в мелкие вены тыльной стороны кисти или запястья.
- Непрерывную внутривенную инфузию проводить не рекомендуется, поскольку диазепам может выпадать в осадок и абсорбироваться пластиковыми материалами инфузионных систем.

Ф.в.: табл. по 0,001, 0,002, 0,005 и 0,01, 0,5% р-р в амп. по 2 мл.

#### **Оксазепам (Oxazepam, син. Nozepam, Tazepam)**

По строению и фармакологическим свойствам сходен с хлордиазепоксидом и диазепамом, однако уступает им по противосудорожной и мышечнорасслабляющей активности, а также оказывает менее резкое действие чем диазепам, что, по-видимому, связано с тем, что при приеме внутрь он медленнее всасывается – является одним из наиболее медленно всасывающихся бензодиазепинов.

#### **Применение**

- Как анксиолитическое средство (внутри по 0,01–0,03 3–4 раза в день)
- Как седативно–снотворное средство при алкогольной абстиненции (внутри по 0,015–0,03 3–4 раза в сутки)

Назначение оксазепама детям до 6 лет не рекомендуется.

Ф.в.: табл. по 0,01, 0,015 и 0,03.

#### **Феназепам (Phenazepam)**

Является анксиолитическим средством, разработанным в 80–е годы в бывшем СССР.

По анксиолитической активности превосходит другие бензодиазепины. Оказывает также выраженное противосудорожное, мышечнорасслабляющее и гипногенное действие. Потенцирует действие снотворных и наркотических средств.

#### **Применение**

- Невротические состояния с тревогой и напряжением
- Купирование алкогольной абстиненции
- Для премедикации

Назначают внутри по 0,00025 – 0,005 в сутки. Максимальная суточная доза – 0,01.

Ф.в.: табл. по 0,0005, 0,001 и 0,0025, 0,1% и 0,3% р-р в амп. по 1 мл.

#### **Медазепам (Medazepam, син. Nobrium, Rudotel)**

Как и другие транквилизаторы производные бензодиазепина, оказывает анксиолитическое, успокаивающее, снотворное, мышечнорасслабляющее, противосудорожное действие. Однако мышечнорасслабляющая активность и гипногенно-седативные свойства менее выражены слабо и при назначении

медазепам в дневное время он в меньшей степени влияет на работоспособность по сравнению с предыдущими анксиолитиками, что ранее позволяло рассматривать его в качестве так называемого «дневного транквилизатора».

#### Применение

- Невротические состояния с тревогой и напряжением (внутри по 0,005 3 раза в день, при необходимости и с учетом переносимости дозу можно постепенно увеличить до макс. сут. 0,045)

Ф.в.: табл. по 0,01.

#### Альпразолам (Alprazolam, син. Xanax, Zoldac)

Относится к бензодиазепинам с коротким периодом полувыведения ( $T_{1/2}=12$  часов) в связи с чем действие быстро прекращается после предыдущего приема, что может спровоцировать развитие синдрома отмены (беспокойство, бессонница, судороги и т.п.).

#### Применение

- Как анксиолитическое средство (внутри по 0,00025–0,0005 3 раза в день, при необходимости повышая дозу до 0,004)
- Как антипаническое средство (внутри по 0,0005 3 раза в сутки, при необходимости и с учетом переносимости увеличивая до 0,01).

Ф.в.: табл. 0,00025 и 0,0005.

#### Анксиолитические средства разных химических групп

##### Буспирон (Buspirone, син. BuSpar)

Анксиолитическое средство из группы азапионов (азаспиродеканедионов).

Механизм его действия не связан с влиянием на бензодиазепиновые рецепторы. Он является парциальным агонистом серотониновых 5–HT<sub>1A</sub> рецепторов. Активация этих рецепторов сопровождается подавлением активности серотонинергических нейронов, снижением синтеза и высвобождения серотонина, а при длительном применении может приводить к снижению количества серотониновых рецепторов (5–HT<sub>2</sub>) в ЦНС, что в совокупности, как полагают, и обеспечивает анксиолитическое действие буспирона.

В отличие от бензодиазепинов, подавление тревоги не сопровождается чрезмерным седативным и снотворным эффектом. Он не замедляет психомоторных реакций и может применяться во время управления автотранспортом.

Буспирон не оказывает противосудорожного и мышечнорасслабляющего действия и, по-видимому, не вызывает развития толерантности и лекарственной зависимости.

Действие буспирона развивается медленно, в течение недели, что не позволяет использовать препарат для оказания неотложной терапии тревожных состояний.

#### Применение

- Невротические состояния с тревогой и психоэмоциональным напряжением (внутрь по 0,005 3 раза в день, при необходимости дозу увеличивают на 0,005 каждые 3–4 дня. Макс. сут. доза – 0,045).

Буспирон хорошо и быстро всасывается из ЖКТ, но биодоступность не высокая из-за выраженного метаболизма в печени.

Период полувыведения буспилона составляет 2–4 часа и при нарушении обезвреживающей функции печени может значительно увеличиваться.

ПР: сердцебиение, возбуждение, диспепсические расстройства, парестезии, миоз.

Ф.в.: табл. 0,005 и 0,01.

### **Антагонисты бензодиазепиновых рецепторов**

#### **Флумазенил (Flumazenil, син. Anexate, Romazicon)**

Производное имидазобензодиазепина.

Является антагонистом бензодиазепиновых рецепторов. Связывается и блокирует бензодиазепиновые рецепторы и нарушает таким образом взаимодействие с ними агонистов, в том числе бензодиазепинов, что приводит к прекращению или ослаблению их действия на организм.

Используется в основном при передозировке бензодиазепинов.

Назначают внутривенно, начиная с 0,2–0,3 мг, при необходимости повторно, обычно по 0,1 мг каждые 60 сек до суммарной дозы 2 мг.

Действие развивается быстро, и сохраняется около 0,7–1,3 часа.

ПР: возбуждение, оглушение, тошнота, рвота, судороги.

Ф.в.: 0,01% р-р для инъекций в амп. по 5 и 10 мл.

## **СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА**

Это лекарственные средства, которые при их резорбтивном действии способствуют засыпанию и обеспечивают необходимую продолжительность сна.

Относятся к веществам, угнетающим ЦНС.

### **Классификация**

- Бензодиазепины (нитразепам, флунифразепам, флуразепам, темазепам, триазолам)
- Снотворные средства разной химической природы (зопиклон, золпидем, залеплон, доксиламин)
- мелатонин

#### **Нитразепам (Nitrazepam, син. Radedorm, Eunoctin, Mogadon)**

Производное 1,4-бензодиазепина.

Проникает в центральную нервную систему, где взаимодействует с бензодиазепиновыми рецепторами. В результате повышается сродство ГАМК<sub>A</sub> рецепторов к действию этого тормозного нейромедиатора, усиливается вход ионов Cl<sup>-</sup> в нервные клетки, развивается гиперполяризация их мембран, что приводит к угнетению возбудимости нейронов и ЦНС в целом и сопровождается возникновением анксиолитического, гипногенного, мышечнорасслабляющего и противосудорожного эффектов.

В отличие от производных бензодиазепина из других групп (анксиолитиков, противосудорожных) обладает более выраженными гипногенными свойствами: укорачивает латентную фазу наступления сна, уменьшает число пробуждений и увеличивает общую продолжительность сна.

#### Применяют

- Как седативно снотворное и противосудорожное средство

Назначают внутрь по 0,005–0,01 перед сном.

Н.Э.: нарушение структуры сна (укорачивает фазу быстрого сна), постсомническое действие (сонливость, вялость, мышечная слабость, замедление психических и двигательных реакций, нарушение координации движений и способности концентрации внимания), аллергические реакции, при длительном применении – толерантность и лекарственная зависимость, при внезапной отмене – судороги и другие проявления синдрома отмены, в больших дозах – брадикардия, гипотония, угнетение дыхания, кома). Помощь при передозировке – введение антагониста флумазенила.

Ф.в.: табл. 0,005 и 0,01.

#### **Флунитразепам (Flunitrazepam, син. Rohypnol)**

По структуре и действию близок к нитразепаму.

Оказывает седативное, снотворное и противосудорожное действие.

#### Применение

- При бессоннице (внутри по 0,001–0,002 перед сном)
- Для премедикации (в/мыш. по 0,001–0,002)
- Для введения (индукции) в наркоз (в/в 0,001–0,002)

Флунитразепам относится к бензодиазепинам с длительным периодом полувыведения ( $T_{1/2}$  19-34 часа) в связи с чем после прекращения сна может наблюдаться выраженное последствие (сонливость, снижение внимания, замедление реакций, нарушение памяти, мышечная слабость и т.п.), вызывает галлюцинации, а при повторном применении может кумулировать.

Ф.в.: табл. 0,001 и 0,002, 0,2% р-р в амп. по 2 мл.

#### **Флуразепам (Flurazepam, син. Staurodorm, Dalman)**

В организме превращается в активный метаболит, который очень медленно выводится из организма ( $T_{1/2}$  30-40 часов), в связи с чем действующие концентрации в крови сохраняются несколько дней, и при повторных введениях кумулирует, так что на вторую или третью ночь последовательного приема эффективность флуразепама повышается.

#### Применение

- Только как седативно-снотворное средство.

Назначают внутрь по 0,015 – 0,03.

Ф.в.: табл. и капс. по 0,015 и 0,03.

### **Триазолам (Triazolam, син. Halcion)**

Относится к бензодиазепинам с одним из самых коротких периодов полувыведения ( $T_{1/2}$  1,5-5,5 часа).

При повторном приеме практически не кумулирует, а после прекращения дальнейшего поступления в организм – быстро выводится и может спровоцировать развитие синдрома отдачи (беспокойство, судороги, бессонница, кошмарные сновидения).

#### **Применение**

- Только как седативно-снотворное средство. Особенно может быть полезным для профилактики и лечения временной бессонницы, связанной с внезапными изменениями режима сна.

Назначают внутрь по 0,000125-0,00025. При этом следует иметь в виду, что, как и при применении других бензодиазепинов с коротким периодом полувыведения, для триазолама характерен синдром отдачи (рикошета, rebound-syndrom) – беспокойство, судороги и т.п. после пробуждения, бессонница, кошмарные сновидения – при внезапной отмене.

Ф.в.: табл. 0,000125.

### **Зопиклон (Zopiclone, син. Imovan, Somnol)**

Производное циклопирролона.

Не смотря на различие в структуре, по механизму действия и фармакологическим свойствам сходен с бензодиазепинами. Так же как и они активирует ГАМК-ергические процессы в ЦНС, что, как полагают, и приводит к возникновению гипногенного эффекта.

Относится к снотворным средствам средней продолжительности действия.

Применяют при затруднении засыпания, частых ночных пробуждениях и нарушениях сна невротического происхождения.

Назначают внутрь по 0,0075 – 0,015 перед сном.

ПР: имеет горький вкус и может вызвать появление чувства горечи во рту, тошноту, рвоту, аллергические реакции.

Ф.в.: табл. 0,0075.

### **Золпидем (Zolpidem, син. Ivadol, Zoldem)**

Производное имидазопиридина с преимущественным влиянием на  $\phi_1$  подтип бензодиазепиновых рецепторов.

Оказывает гипногенное действие, проявляющееся укорочением латентной фазы наступления сна и удлинением общей продолжительности сна при бессоннице.

Противосудорожным, мышечно–расслабляющим, анксиолитическим действием не обладает.

Показан для кратковременного лечения бессонницы.

Назначают внутрь по 0,005–0,010 за 20–30 минут до сна.

ПР: постсомническое действие (сонливость, поведенческие нарушения, антеградная амнезия), диспепсические расстройства, нарушение зрения, лекарственная зависимость при длительном применении.

Ф.в.: табл 0,01



### **Залеплон (Zaleplone, син. Sonata)**

Снотворное средство близкое по действию к золпидему.

Взаимодействует преимущественно с  $\omega 1$ -подтипом бензодиазепиновых рецепторов. Оказывает гипногенное действие, проявляющееся укорочением латентной фазы наступления сна и удлинением общей продолжительности сна при бессоннице при относительно меньшем влиянии на структуру сна по сравнению с бензодиазепинами и тем более барбитуратами.

Противосудорожным, мышечно-расслабляющим, анксиолитическим действием, в отличие от бензодиазепинов, не обладает.

Показан для кратковременного лечения бессонницы. Назначают внутрь по 0,005-0,01 на ночь.

ПР: амнезия, парестезии, сонливость.

Ф.в.: табл 0,005, 0,01

### **Доксиламин (Doxylamine, син. Donormil)**

По химической структуре и действию близок к дифенгидрамину – блокатору гистаминовых  $H_1$ -рецепторов. Отличается от него более выраженным снотворным действием в связи с чем используется в качестве снотворного средства для облегчения засыпания и нормализации общей продолжительности сна.

Обладает противоаллергическими свойствами и м–холинолитической активностью.

Назначают внутрь по 0,015–0,03 за 15–30 минут до сна.

ПР: дневная сонливость, а также, обусловленные м–холинолитическими свойствами, сухость во рту, нарушение остроты зрения, задержка мочеиспускания, запоры.

Ф.в.: табл. по 0,01.

### **Мелатонин (Melatonin, син. Meloset, Melaxena)**

Является лекарственным средством гормона эпифиза (шишковидной железы) мелатонина и проявляет действие на организм, сходное с ним: в больших дозах (80 мг) индуцирует наступление сна, в низких (2–10 мг) – усиливает желание отойти ко сну, не вызывая при этом угнетения ЦНС.

Показан при нарушениях сна в связи с изменением часового пояса, посменной работой, а также для ослабления нежелательных эффектов, связанных с отменой снотворных у лиц с зависимостью к их действию.

В качестве снотворного назначают внутрь по 3 мг перед сном.

ПР: сонливость, отеки.

Ф.в.В: табл. 0,003.

## **ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ**

Лекарственные средства, оказывающие стимулирующее влияние на функции ЦНС (головного мозга), что проявляется повышением психической и двигательной активности.

При применении психостимуляторов повышается умственная и физическая работоспособность, увеличивается скорость рефлексов, физическая выносливость, снижается усталость, потребность во сне и пище.

По химической природе психостимуляторы можно разделить на следующие группы:

- производные фенилалкиламина (амфетамин)
- производные сиднонимина (сиднокарб)
- производные метилксантина: (кофеин)

#### **Амфетамин (Amphetamine, син. Phenamin)**

Производное фенилалкиламина. Сходен по структуре и фармакологическим свойствам с алкалоидом эфедрином, относящимся к симпатомиметическим средствам.

Проникает в ЦНС и вызывает высвобождение нейромедиаторов норадреналина и дофамина из пресинаптических окончаний, а также несколько уменьшает их обратный нейрональный захват, усиливая таким образом адренергические и дофаминергические влияния в ЦНС.

Вызывает эйфорию, повышает физическую и умственную работоспособность, устраняет усталость, уменьшает аппетит.

Симпатомиметическое действие на периферии сопровождается повышением АД, тахикардией, что связано с повышением высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервных волокон и усилением в связи с этим его стимулирующего влияния на адренорецепторы сердца и сосудов.

Из пищеварительного тракта всасывается хорошо. Быстро проникает через гематоэнцефалический барьер. Частично подвергается метаболизму в печени, экскретируется с мочой. Период полувыведения – около 12 часов. Подкисление мочи может ускорить выведение.

При длительном применении кумулирует. Вызывает привыкание и лекарственную зависимость, при отмене – абстинентный синдром.

В настоящее время применение амфетамина ограничено. Возможными показаниями являются нарколепсия и другие состояния, сопровождающиеся сонливостью, вялостью, повышенной утомляемостью. Иногда его используют для повышения работоспособности при утомлении.

Назначают внутрь по 0,005–0,01 1–2 раза в день. Действие после однократного приема сохраняется около 2–8 часов.

ПР: возбуждение, бессонница, тахикардия, повышение АД, аритмии, психотические нарушения.

Ф.в.: табл. 0,01.

#### **Сиднокарб (Sydnocarb, син. Mesocarb)**

Психостимулирующее средство из группы сиднониминов. По механизму своего действия является симпатомиметиком с преимущественно центральным действием.

Проникает через ГЭБ и вызывает усиление высвобождения из адренергических нейронов медиатора норадреналина, усиливая таким образом его влияния в ЦНС. Это приводит к развитию психостимулирующего эффекта: снимается усталость, повышается психическая и физическая работоспособность, улучшается настроение,

уменьшается сонливость и ослабляется чувство голода. Стимулирует дыхательный и сосудодвигательный центры.

Стимулирующее действие развивается постепенно.

Обладает менее выраженным по сравнению с амфетамином симпатомиметическим действием на периферии, в связи с чем реже вызывает увеличение частоты и силы сердечных сокращений, сужение периферических кровеносных сосудов и повышение АД.

Сиднокарб применяют при общей слабости, астении, нарколепсии, субдепрессивных состояниях.

Назначают внутрь по 0,005 1–2 раза в день.

ПР: бессонница (не следует принимать на ночь), возбуждение, психотические нарушения, тахикардия, аритмии, диспепсические расстройства, в больших дозах – судороги, при длительном применении – лекарственная зависимость.

Ф.в.: табл 0,005, 0,01 и 0,025.

### **Кофеин (Caffeine, син. Caffeinum)**

Алкалоид, содержащийся в листьях чая, зернах кофе, бобах какао, орехах колы.

1,3,7–триметилксантин.

Блокирует аденозиновые рецепторы и таким образом ослабляет угнетающее влияние на ЦНС аденозина, в больших концентрациях угнетает активность фосфодиэстеразы и повышает внутриклеточное содержание цАМФ, что приводит к усилению биоэлектрической активности нейронов. В большей степени стимулирует кору головного мозга, с чем и связывают развитие психостимулирующего эффекта.

Кофеин стимулирует центры продолговатого мозга: дыхательный и сосудодвигательный и обладает аналептическими свойствами.

Прямое действие кофеина на периферии сопровождается повышением частоты и силы сердечных сокращений, расслаблением гладкой мускулатуры внутренних органов, повышением сократимости скелетных мышц, увеличением диуреза. Непосредственное действие на гладкие мышцы сосудистой стенки вызывает их расслабление. Однако сосудорасширяющее действие проявляется только со стороны коронарных сосудов и сосудов почек, сосуды других внутренних органов и мозга под влиянием кофеина суживаются.

Кофеин повышает артериальное давление, что особенно проявляется при гипотензии. Нормальное давление крови кофеин практически не изменяет или незначительно его повышает.

Кофеин плохо растворим в воде. Из желудочно-кишечного тракта всасывается быстро. В крови на 50% связывается с белками плазмы. Проникает во все органы и ткани. Объем распределения 0,5 литра/кг. Почти полностью метаболизируется в печени, подвергаясь деметилированию и окислению. Экскретируется в мочу. T<sub>1/2</sub> – 3-6 часов.

Применение.

В качестве психостимулятора для повышения работоспособности, устранения усталости, сонливости – внутрь по 100–200 мг, при необходимости повторно не ранее чем через 3–4 часа.

Назначают также при мигрени и сходных состояниях в комбинации с аспирин, ацетаминофеном и алкалоидами спорыньи.

ПР: бессонница, беспокойство, возбуждение, тошнота, рвота, тахикардия, аритмии. При длительном применении возможно развитие привыкания и психической зависимости (теизм). Противопоказан при артериальной гипертензии, бессоннице, ишемической болезни сердца, глаукоме.

Ф.в.: табл. 0,1, комбинированные лекарственные средства «Кофетамин», «Цитрамон», «Седалгин», «Колдрекс», «Пенталгин», др.

### **НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА**

Группа психотропных средств, основной эффект которых определяется способностью улучшать процессы памяти и обучения, когнитивные функции, нарушенные вследствие заболеваний или агрессивных воздействий (noos – ум, разум, мышление, tropos – направление, стремление).

#### **Пирацетам (Piracetam, син. Nootropil)**

Производное пирролидона. Является циклическим аналогом ГАМК.

Проникает в ЦНС и оказывает стимулирующее влияние на умственную деятельность (мышление, обучение и память) при ее недостаточности.

Механизм действия связывают с влиянием на пластические и энергетические процессы в нервной ткани, что сопровождается усилением образования РНК, повышением утилизации глюкозы и ускорением оборота АТФ и интенсификацией межнейронных связей.

Улучшает кровообращение в ишемизированной ткани мозга и обладает антигипоксическими свойствами.

Хорошо всасывается из желудочно–кишечного тракта и, в отличие от ГАМК, проникает через ГЭБ. Избирательно накапливается в коре головного мозга. Из организма выводится почками, преимущественно в неизменном виде.

Применяется при умственной недостаточности, связанной с хроническими сосудистыми и дегенеративными заболеваниями головного мозга, черепно–мозговых травмах и других поражениях головного мозга, сопровождающихся снижением памяти, при умственной отсталости у детей.

Назначают внутрь (по 0,4 3 раза в день, при необходимости повышая дозу до 3,2 грамм в сутки), внутримышечно и внутривенно (начиная с 2–4 грамм, повышая до 4–12 грамм в сутки). Курс лечения пирацетамом продолжается от 2–3 недель до 2–6 месяцев.

Переносится хорошо. Из побочных эффектов отмечают головные боли, тошноту, раздражительность, нарушение сна, диспепсические расстройства.

Ф.в.: табл. 0,2, капс. 0,4, 20% р–р в амп. по 2 мл.

#### **Винпоцетин (Vinpocetine, син. Cavinton)**

Полусинтетическое производное алкалоида девинкана, содержащегося в растении барвинке.

Ингибирует фосфодиэстеразу, что приводит к накоплению цАМФ в клетках.

Расширяет мозговые сосуды и обладает антиагрегантным действием, что в совокупности приводит к усилению кровообращения, улучшению микроциркуляции и увеличению доставки кислорода к мозговой ткани и замедлению инволюционных расстройств.

Применяют при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения и других заболеваниях, сопровождающихся нарушением памяти, головокружением.

Назначают внутрь по 5–10 мг 3 раза в сутки или внутривенно капельно 8–10 мг/кг в сутки.

ПР: при внутривенном введении возможны гипотензия, тахикардия.

Ф.в.: табл. 0,005 и 0,5% р-р в амп. по 2 мл.

### **Ницерголин (Nicergoline, син. Sermion)**

Полусинтетический аналог алкалоидов спорыньи, содержащий эрголиновое ядро с присоединенным к нему бромзамещенным остатком никотиновой кислоты.

Обладает  $\alpha$ -адреноблокирующим действием и активирующим метаболизм действием. Уменьшает сосудистое сопротивление, увеличивает артериальный кровоток и потребление кислорода и глюкозы тканями мозга. Повышает активность адренергической, дофаминергической и холинергической систем головного мозга, что способствует оптимизации когнитивных процессов.

Применяют при старческой деменции, болезни Альцгеймера, острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Назначают внутрь по 5-10 мг 3 раза в сутки, при необходимости – в/мыш или в/в.

ПР: артериальная гипотензия, головокружение, диспепсические расстройства, покраснение лица и верхней половины туловища, нарушения сна.

Ф.в.: табл. 0,03, порошок для инъекций 0,004 в амп или флак.

### **Семакс (Semax)**

Синтетический гептапептид с последовательностью аналогичной участку адренокортикотропного гормона.

Улучшает, как полагают, память, способность к обучению, адаптацию организма к гипоксии, ишемии мозга и другим агрессивным воздействиям.

Применяют для коррекции интеллектуально-мнестических нарушений на фоне недостаточности мозгового кровообращения, вследствие повреждения головного мозга, а также других повреждающих воздействий.

Назначают интраназально обычно по 2-3 капли в каждый носовой ход 3-4 раза в день.

ПР: раздражение слизистой оболочки носа.

Ф.в.: 0,1% и 1% р-р для интраназального применения во флак по 3 мл

## АНАЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Лекарственные средства, оказывающие оживляющее (аналептическое) действие.

Механизм действия связан с стимулирующим влиянием на ЦНС, прежде всего жизненно важные центры продолговатого мозга дыхательный и сосудодвигательный.

**Кофеин бензоат натрия (Coffeinum-natrii benzoas, син. Caffeine-sodium benzoate)**

Легко растворимая в воде соль кофеина.

Вводится под кожу. Симулирует кору, дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга, что может привести к восстановлению функций мозга, дыхания и кровообращения, особенно при их нарушениях, обусловленных угнетением функций ЦНС.

Оказывает также прямое стимулирующее влияние на сердце. Расслабляет гладкую мускулатуру, но повышает сократимость скелетной. Увеличивает диурез.

Имеет узкий диапазон доз, в которых проявляется аналептическое действие и при передозировке может вызвать развитие судорог.

Показанием к применению может быть угнетение функций ЦНС и сердечно-сосудистой системы при инфекционных и других заболеваниях, отравлениях, в том числе снотворными и наркотическими средствами, алкоголем.

Ф.в.: 10% и 20% р-р в амп. по 1 и 2 мл.

**Бемегрид (Bemegride, син. Ahypnon)**

Производное пиперидина.

Будучи сходным по структуре с барбитуратами, конкурирует с ними за места связывания и таким образом является антагонистом барбитуратов.

Оказывает прямое стимулирующее влияние на дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга и вызывает увеличение частоты и амплитуды дыхания и повышение АД, особенно при их нарушении, обусловленном угнетением функций ЦНС. Ускоряет восстановление психомоторных реакций в период выхода из наркоза.

Может быть использован при остром отравлении барбитуратами, восстановления дыхания при барбитуратном наркозе (внутривенно по 2–5 мл 0,5% р-ра до полного восстановления дыхания).

Превышение рекомендуемых доз может привести к развитию судорог, тошноты, рвоты.

Ф.в.: 0,5% р-р в амп. по 10 мл.

**Никетамид (Niketamid, син. Cordiamin)**

25% раствор диэтиламида никотиновой кислоты.

Аналептическое средство со смешанным механизмом действия.

Оказывает прямое стимулирующее влияние на дыхательный и сосудодвигательный центры, а также опосредованное, обусловленное стимуляцией синокаротидной зоны. Вызывает повышение амплитуды и

частоты дыхания и повышение АД, особенно при их нарушении, обусловленном угнетением функций ЦНС.

В качестве аналептика назначают внутривенно, подкожно и внутримышечно в дозах от 1–2 мл до 3–5 мл.

Показаниями могут быть отравления средствами для наркоза, снотворными, алкоголем, асфиксия, острая сердечно–сосудистая недостаточность, коллапс.

ПР: может спровоцировать возникновение судорог, аллергические реакции.

Ф.в.: амп по 1 и 2 мл.

### **Доксапрам (Doxapram, син. Dopram)**

Оказывает на организм действие, сходное с никетамидом.

Применяется для стимуляции дыхания при асфиксии (апноэ) новорожденных, а также в постнаркозном или в послеоперационном периоде. Возможно применение при острой дыхательной недостаточности в связи с ХОБЛ.

Назначают внутривенно, начиная с дозы 0,5–1 мг/кг

ПР: повышение АД, рвота, гипергликемия, судороги у новорожденных.

Ф.в.: р-р для инъекций 20мг/мл.

### **Камфора (Camphora)**

Производное пинена, получаемое синтетическим путем или из древесины камфорного дерева или пихтового масла.

При подкожном введении оказывает прямое стимулирующее влияние на дыхательный и сосудодвигательный центры.

Оказывает также прямое стимулирующее влияние на сердце, вызывая повышение чувствительности миокарда к действию катехоламинов.

Обладает раздражающим действием и при нанесении на зоны Гедда вызывает отвлекающий и трофический эффекты, что проявляется ослаблением боли и усилением кровотока в соответствующих органах.

Показаниями к назначению камфоры могут быть : острая сердечно–сосудистая недостаточность, коллапс, угнетение дыхания при инфекционных заболеваниях, отравлениях снотворными и наркотическими средствами.

ПР: образование олеом при подкожном введении, аллергические реакции.

Ф.в.: 20% р–р в масле в амп. по 1 и 5 мл.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Конорев, М.Р. Общая и частная рецептура: пособие / М.Р. Конорев, И.И. Крапивко, Д.А. Рождественский. – Витебск: ВГМУ, 2012. – 225 с.
2. Конорев, М.Р. Общая рецептура: пособие / М.Р. Конорев, О.П. Дорожкина, Л.А. Юргель, В.К. Садикова, И.И. Крапивко, В.М. Концевой, Т.В. Маханькова. – Витебск: ВГМУ, 2015. – 136 с.
3. Люльман, Х. Фармакология: атлас / Х. Люльман, К. Мор, Л. Хайн. – М.: Практическая медицина, 2018. – 384 с.
4. Машковский, М.Д. Лекарственные средства, 16-е изд., перераб., испр. и доп. / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2017. – 1216 с.
5. Регистр лекарственных средств России «Энциклопедия лекарств» / Гл. ред. Г.Л. Вышковский. – М.: ООО «РЛС». – 2013-2018.
6. Справочник Видаль. – Лекарственные препараты в Беларуси. – М.: Астра Фарм Сервис. – 2013-2018.
7. Справочник Видаль. Лекарственные средства в России. – М.: Астра Фарм Сервис. – 2013-2018.
8. Страчунский, Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
9. Харкевич, Д.А. Основы фармакологии: учебник, 2-е изд., исправ. и доп. / Д.А. Харкевич. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2015. – 720 с.
10. Brenner, G.M. Pharmacology / G.M. Brenner. – Saunders, 4th Edition. – 2013.
11. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics / Brunton L.L. et al. - McGraw-Hill Medical, 12th Edition. – 2011.
12. Katzung, B.G. Basic and Clinical Pharmacology / B.G. Katzung, A.J. Trevor. – McGraw-Hill Medical, 13th Edition. – 2015.
13. Offermanns, S. Encyclopedia of Molecular Pharmacology / S. Offermanns, W. Rosenthal. – Springer, 2<sup>nd</sup> Edition. – 2008.
14. Rang, H.P. Pharmacology / H.P. Rang, M.M. Dale, J.M. Ritter, R.J. Flower, G. Henderson. - Churchill Livingstone, 8th Edition. – 2015.
15. Tripathi, K.D. Essentials of Medical Pharmacology / K.D. Tripathi. – Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd, 7th Edition. – 2015.
16. Whalen, Karen. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology / Whalen, Karen. - Lippincott, Williams & Wilkins, 6th Edition. – 2014.



Учебное издание

**Конорев** Марат Русланович  
**Крапивко** Иван Иванович  
**Рождественский** Дмитрий Анатольевич

**КУРС ЛЕКЦИЙ ПО ФАРМАКОЛОГИИ в 2-х томах**  
(Том 1)

Пособие

Редактор М.Р.Конорев  
Технический редактор И.А. Борисов  
Оформление О.Н. Рябова, С.Л. Макеенко  
Компьютерная верстка О.Н. Рябова

Подписано в печать \_\_\_\_\_. Формат бумаги 60x84 1/16.  
Бумага типографская №2. Ризография. Усл. печ.л. \_\_\_\_\_. Уч.-изд. л. \_\_\_\_\_.  
Тираж \_\_\_\_\_. Заказ \_\_\_\_\_

Издатель и полиграфическое исполнение  
УО «Витебский государственный медицинский университет»  
ЛП №02330/453 от 30.12.2013 г.  
Пр-т Фрунзе, 27, 210602, г. Витебск